

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin II
Prof. Dr. med. G. Riegger
der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

Einfluss von Diabetes mellitus auf die Komplikationen bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Thomas Schaller

2010



Dekan:	Prof. Dr. B. Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ch. Hengstenberg
2. Berichterstatter:	PD Dr. M. Hilker

Tag der mündlichen Prüfung:	30.09.2010
-----------------------------	------------

Widmung

meinen Eltern

meiner Frau Christine

meinen Kindern Lukas und Marie

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	3
2.1.	Pathogenese und Ätiologie des Diabetes mellitus	5
2.2.	Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit	7
2.2.1.	Hypercholesterinämie	8
2.2.2.	Hypertonie	10
2.2.3.	Zigarettenrauchen (Nikotin)	11
2.2.4.	Diabetes und Atherosklerose	12
2.2.5.	Sonderfall metabolisches Syndrom	14
2.3.	Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)	16
2.3.1.	Endoluminale Gefäßprothesen (Stents)	19
2.3.2.	Komplikationen bei der PTCA	21
2.3.3.	Nachbetreuung	22
3.	Fragestellung	23
4.	Material und Methoden	24
4.1.	Zeitraum und Umfang der Erhebung	24
4.2.	Demographie	24
4.3.	Risikofaktoren und Bestimmungsmethoden	24
4.4.	Definition des Myokardinfarkts	27
4.5.	Statistische Methoden	29
5.	Ergebnisse	31
5.1.	Risikofaktoren bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	32
5.1.2.	Risikofaktoren und drei Behandlungsgruppen der Diabetiker	34
5.2.	klinischer Befund vor PTCA	37
5.2.1.	medikamentöse Behandlung	39
5.3.	Komplikationen nach PTCA	40
5.3.1.	Zeitnahe Komplikationen nach PTCA	41
5.3.2.	Spätkomplikationen nach PTCA	42
5.3.2.1.	Restenosen nach PTCA	43
5.3.2.2.	instabile Angina pectoris nach PTCA	44
5.3.2.3.	apoplektischer Insult nach PTCA	45
5.3.2.4.	Myokardinfarkt nach PTCA	45
5.3.2.5.	MACE nach PTCA	46

5.3.2.6.	Todesfälle nach PTCA.....	48
5.4.	Überlebenswahrscheinlichkeit nach PTCA (Kaplan-Meier)	49
5.4.1.	Überlebenswahrscheinlichkeit nach PTCA mit und ohne Stenting	50
5.4.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit bei Diabetikern mit und ohne Stenting.....	51
5.5.	Resümee der statistisch signifikanten Ergebnisse.....	52
5.5.1.	Risikofaktoren der Atherosklerose und Diabetes	52
5.5.2.	Komplikationen nach PTCA und Diabetes.....	52
5.5.3.	Komplikationen nach PTCA und Diabetes, mit und ohne Stenting	52
6.	Diskussion	53
6.1.	Methodologische Vorbemerkungen	53
6.2.	Komplikationen nach PTCA.....	54
6.2.1.	Restenosen nach PTCA	54
6.2.2.	klinische Komplikationen nach PTCA	56
6.3.	Ausblick	57
7.	Literaturverzeichnis.....	58

Danksagung
Lebenslauf

Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
BMS	bare metal stent (unbeschichteter Stent)
CABG	coronary artery bypass grafting (koronare Bypassoperation)
CAD	coronary artery disease
CCS	Canadian cardiovascular society. (Klassifikation zur Schweregradeinteilung einer stabilen Angina pectoris)
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase MB Isoenzym
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Enzymhemmer (Statine)
DES	Drug-eluting stent
EF	Ejektionsfraktion (ejection fraction)
iAP	instabile Angina pectoris
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus
ISR	in-stent restenosis
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descendens artery
LCx	Ramus circumflexus (left circumflex coronary artery)
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter
MACE	Major adverse cardiovascular event
MetS	Metabolisches Syndrom
MI	Myokardinfarkt
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
ROSETTA	Routine Versus Selective Exercise Treadmill Testing After Angioplasty
SES	Sirolimus-eluting Stent
t-BARS	Thiobarbitursäure-reaktive-Substanzen
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war die Bestimmung des Einflusses von Diabetes mellitus auf die Komplikationen bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA). Als dreifache Nullhypothese wurde angenommen, dass (1) keine unterschiedliche Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren vor PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern vorlag, dass (2) die Komplikationsrate nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht unterschiedlich war und dass (3) die Komplikationsrate nicht vom Stenting abhängig war.

Material und Methoden

Bei insgesamt 634 Patienten der Klinik für Innere Medizin II der Universität Regensburg mit interventionsbedürftiger koronarer Herzkrankheit wurde im Zeitraum von 12.01.1993 bis 29.12.1997 eine PTCA durchgeführt. Die relevanten Patientendaten wurden aus den Krankenblättern und der Datenbank vom Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums ermittelt. Die Daten über den späteren Krankheitszustand, erneute Krankenhausaufenthalte oder Ableben wurden durch Anrufe aller Patienten oder von deren Hausärzten gewonnen. Als Endpunkte dienten die globale Komplikation instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt, apoplektischer Insult und Ableben des Patienten.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Software SPSS for Windows® 12.0 vorgenommen. Zum Nachweis signifikanter Differenzen nominaler Messwerte wurde ein T-Test bei unabhängigen Stichproben oder eine parametrische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Verhältnisse zwischen kategorialen, rangskalierten Variablen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson in Kreuztabellen untersucht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit einer Analyse nach Kaplan-Meier mit Log-Rank Test bestimmt.

Ergebnisse

Die Nullhypothese (1) musste bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ für Triglyzeride, High-density-Lipoproteine (HDL-Cholesterin), Body Mass-Index (BMI), Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), LV-Funktion und Herzklappenfehler verworfen werden. Diabetiker hatten also einen höheren

Plasmaspiegel von Triglyzeriden, einen niedrigeren Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin, waren häufiger adipös als Nicht-Diabetiker; sie waren auch häufiger Hypertoniker; hatten häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine Hypertrophie wie auch Dilatation des linken Ventrikels sowie Herzklappenfehler.

Nullhypothese (2) musste bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ für instabile Angina pectoris und Todesrate nach PTCA verworfen werden. Diabetiker erlitten also nach PTCA häufiger eine instabile Angina pectoris und hatten ein höheres Mortalitätsrisiko als Nicht-Diabetiker.

Nullhypothese (3) musste bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ für instabile Angina pectoris und das Mortalitätsrisiko verworfen werden. Diabetiker mit Stent erlitten häufiger eine instabile Angina pectoris nach PTCA und hatten ein geringeres Mortalitätsrisiko als Diabetiker ohne Stent.

Praktische Schlussfolgerungen

Wird bei Diabetikern die Durchführung einer PTCA erforderlich, empfiehlt sich zur Absenkung des Mortalitätsrisikos die gleichzeitige Implantation eines Stents. Da Diabetiker mit Stent häufiger eine instabile Angina pectoris erleiden, ist anzunehmen, dass kardiale Komplikationen bei Diabetikern nach PTCA nicht alleine durch die atherosklerotischen Veränderungen in den Koronararterien bedingt sind.

2. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Todesursache Nr.1 in modernen Industrienationen; weltweit werden etwa 30 % der Todesfälle dieser Erkrankung zugeschrieben (Beaglehole, 2004). Nach Auskunft des Statistischen Bundesamts (2007) sterben in Deutschland jährlich über 340.000 Menschen an den Folgen der koronaren Herzkrankheit (KHK), die Zahl der tödlichen Herzinfarkte liegt bei 85.000 pro Jahr. Davor steht in der Regel die jahrelange Entwicklung einer Atherosklerose, der Hauptursache für Myokardinfarkte und apoplektische Insulte.

Nach dem aktuellen Kenntnisstand liegt der Pathogenese der atherosklerotischen Gefäßerkrankung ein multifaktorielles Zusammenspiel von Umweltfaktoren und erblicher Veranlagung zu Grunde. Klinisch relevant sind besonders die Veränderungen im Bereich der hirnversorgenden Arterien sowie der Herzkranz- und der Extremitätenarterien (Castelli, 1998; Kreuzer und Tiefenbacher, 2003a).

Die Atherosklerose ist eine chronisch fortschreitende Systemerkrankung der Arterien mit degenerativen Veränderungen der Gefäßwand, die von der Gefäßintima ausgehen. Sie führt durch die Bildung arteriosklerotischer Plaques und sekundärer Thrombosen zu einer Wandverhärtung und -deformierung mit Elastizitätsverlust und Verengung des Gefäßlumens. Für die fortgeschrittene Atherosklerose ist die atheromatöse Läsion mit Nekrosen oder Durchbrüchen in das Gefäßlumen kennzeichnend. Bei der Pathogenese sind neben genetischen und Altersfaktoren auch Umweltfaktoren von Bedeutung: Zu den wichtigsten exogenen Faktoren zählen Ernährung (lipidreiche Ernährung), toxische Einflüsse (Nikotin), Hypertonie, Stoffwechselleiden (z.B. Diabetes mellitus), chronische (Gefäß)entzündungen, körperliche Inaktivität und Adipositas sowie das Lebensalter.

Bei dieser multifaktoriellen Genese ist das Verhältnis der Risikofaktoren entscheidend: Bei Menschen mit einer genetischen Prädisposition kann bereits das Vorliegen weniger Risikofaktoren das Vollbild einer Atherosklerose verursachen; bei Menschen mit einer günstigen genetischen Disposition geschieht dies erst, wenn eine große Zahl von exogenen atherogenen Faktoren zusammenwirkt (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003a; Schunkert und Kromer, 1999b).

Die KHK entwickelt sich in der Regel auf dem Boden einer Atherosklerose mit Einengungen im epikardialen Verlauf der großen extramuralen Koronararterien. Diese Stenosierungen führen zu einer Verminderung des Gefäßdurchmessers und behindern damit den koronaren Blutfluss. Die unzureichende Koronardurchblutung (Koronarinsuffizienz) führt zu einem Missverhältnis zwischen dem Bedarf des Herzmuskels an energieliefernden Substraten und Sauerstoff und dem tatsächlichen Angebot. Die Stenosierungen der Koronararterien verursachen verschiedene Krankheitsbilder, die sich in dem Begriff der KHK zusammenfassen. Sie kann sich als chronisch stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris (iAP) oder stumme Myokardischämie manifestieren. Eine weitere Behinderung des Blutflusses kann zu Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, zum akuten Myokardinfarkt und plötzlichen Herztodes führen (Erdmann, 2006; Lederhuber, 2005).

Für die Entstehung der KHK sind eine Vielzahl verschiedener Risikofaktoren bekannt. Dazu zählen unter anderem Alter, männliches Geschlecht, familiäre Belastung, Hypercholesterinämie, niedriges HDL-Cholesterin, hohes LDL-Cholesterin, Zigarettenkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Störungen des hämostatischen Systems.

Die Atherosklerose verursacht hämodynamische Lumeneinengungen der Koronararterien und führt so zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Myokards. Die Durchblutung ist nach dem Strömungsgesetz von Hagen-Poiseuille von der 4. Potenz des Radius abhängig (Gidlof et al., 1988). Deshalb bewirken bereits kleine Änderungen des Gefäßradius eine große Einschränkung der Durchblutung des Myokards. Bei einer Verminderung der systemischen Perfusion oder einem vermehrten myokardialen Sauerstoffverbrauch kommt es zu einer effektiven Verschlechterung der Versorgung des Myokards. Die Stenosen der Koronararterien können sich langsam progredient durch Größenzunahme des arteriosklerotischen Plaques entwickeln, was zu der Manifestation der Angina pectoris führt; die Ruptur eines Plaques oder die Auflagerung eines Thrombus kann aber auch eine plötzliche, mehr oder weniger vollständige Lumeneinengung mit der Manifestation eines Myokardinfarktes provozieren.

2.1. Pathogenese und Ätiologie des Diabetes mellitus

Diabetes wird in zwei Typen unterschieden:

Beim **Typ 1 Diabetes** spielen sowohl erbliche wie auch Umweltfaktoren eine Rolle. Der Typ 1 Diabetes wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 3-5 % von einem Elternteil auf ein Kind vererbt. Sind beide Eltern an Typ 1 Diabetes erkrankt, steigt das Risiko auf 10-25 %. Heute geht man davon aus, dass auf Grundlage einer genetischen Veranlagung erst weitere, auslösende Faktoren das Vollbild eines Typ 1 Diabetes auslösen können. Dafür werden Virusinfektionen, aber auch Ernährungsfaktoren verantwortlich gemacht. Letztlich führt eine fehlgeleitete Immunreaktion, wahrscheinlich eine Autoimmunreaktion zur Zerstörung der körpereigenen Inselzellen. Ein eindeutig kausales Virusagens konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Deshalb wird vermutet, dass erst das Zusammentreffen eines Virus mit körpereigenen Entzündungen zur Expression von autoreaktiven T-Zell Rezeptoren und der Bildung von Autoantikörpern führt (Filippi und von Herrath, 2005). Die heute bekannten Antikörper beim Typ 1 Diabetes sind Inselzell-Antikörper (ICA), Insulin-Autoantikörper (IAA), Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase (GADA) und Antikörper gegen die Tyrosinkinase IA-2 bzw. Slc30A8 (Zink-Transportprotein 8; ZnT8) (Wasserfall und Atkinson, 2006; Wenzlau et al., 2008). Diese Antikörper sind schon Monate bis Jahre vor dem Ausbruch des Diabetes im Blut der Betroffenen nachweisbar.

Beim **Typ 2 Diabetes** werden noch Typ 2a und Typ 2b unterschieden.

Von **Typ 2a** sind meist normalgewichtige Diabetiker betroffen. Hier produziert das Inselzellorgan auf Grund eines natürlichen Alterungsprozesses nicht mehr ausreichend Insulin. Man kann mit Medikamenten noch die Insulinproduktion der Beta-Zellen anregen; es empfiehlt sich aber, zur Entlastung der Bauchspeicheldrüse rechtzeitig Insulin zu verabreichen.

Typ 2b betrifft vorwiegend Übergewichtige. Hier ist die noch vorhandene Insulinproduktion durch die metabolischen Prozesse im Zusammenhang mit dem Übergewicht überfordert. Bei diesen Diabetikern sind Umstellung von Ernährungsgewohnheiten und vermehrte körperliche Bewegung die wichtigste und erste therapeutische Maßnahme. Bei Fortdauer des Übergewichts muss in diesen Fällen schließlich auch Insulin gespritzt werden.

Gemeinsam ist beiden Formen das Zusammenwirken von hereditären und Umweltfaktoren: Die wichtigsten nicht-erblichen Faktoren sind Übergewicht, Fehlernährung und Bewegungsmangel. Sind diese Faktoren länger gegeben, sprechen die Körperzellen weniger auf Insulin an: Es entsteht die Insulinresistenz. Im weiteren Verlauf wird die Insulinausschüttung durch das Inselzellorgan reduziert. Die Relevanz der Vererbung beim Typ 2 Diabetes weiß man auf Grund von Vergleichsbeobachtungen an Zwillingen. So beträgt das Erkrankungsrisiko für eineiige Zwillinge von Typ 2 Diabetikern 50-90%. Die Auslösung eines Typ 2 Diabetes wird aber dann entscheidend von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Fehlernährung
- Übergewicht
- Bewegungsmangel
- Zigarettenrauchen
- Bluthochdruck
- höheres Lebensalter.

Eine Insulinresistenz kann der Körper anfänglich noch durch eine Mehrproduktion von Insulin ausgleichen, so dass der Blutzuckerspiegel im Normbereich bleibt. Nach einiger Zeit erschöpft sich jedoch die Insulinproduktion. Dann entsteht zunächst ein überhöhter und verlängerter Blutzuckeranstieg nach Zuckeraufnahme (gestörte Glukosetoleranz) und schließlich ein manifester Typ 2 Diabetes (Göke et al., 2002; Schäfer et al., 2008).

2.2. Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

Dem aktuellen Kenntnisstand zu den Risikofaktoren der KHK liegen im wesentlichen die Ergebnisse großer epidemiologischer Studien wie der Framingham Heart Study (Kannel et al., 1961), der WHO-MONICA-Studien (Stritzke et al., 2007; Tunstall-Pedoe, 1985) sowie Erkenntnisse aus experimentellen Studien zu Grunde. Neuerdings werden auch viele Kandidatengene als Bestandteile eines kardiovaskulären Risikos diskutiert (Reinhard et al., 2008; Stein et al., 2002; Thiery und Teupser, 1998).

Zu den klassischen Risikofaktoren nach dem Framingham-Modell zählen Alter, männliches Geschlecht (mittleres Alter), positive Familienanamnese als Hinweis auf eine genetische Prädisposition, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus (v.a. Typ 2), Linksherzhypertrophie und erhöhter Plasmaspiegel von Lipoprotein.

Zu den sog. neuen Risikofaktoren werden geringe Körpergröße, Hyperfibrinogenämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung des C-reaktiven Proteins, Insulinresistenz, chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (COPD), Adipositas, Störung der Nierenfunktion, vitaminarme Diät, Bewegungsmangel, orale Kontrazeptiva, Typ-A-Persönlichkeit, genetische Polymorphysmen, ausgeprägter Alkoholkonsum, Hyperhomocysteinämie, zirkulierende vasoaktive Amine, Immunkomplexe und Infektionen (viral: Herpesvirus, Zytomegalievirus; bakteriell: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*) gerechnet. Sie alle können zu einer Schädigung des Gefäßendothels und einer Atherosklerose führen (Erdmann, 2006; Lederhuber, 2005; Schunkert und Kromer, 1999b).

Wegen ihrer belegten Wichtigkeit wird die Relevanz der Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Zigarettenrauchen (Nikotin), Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom in der vorliegenden Arbeit herausgehoben untersucht. Sie werden deshalb zunächst in den Kapiteln 2.2.1.-2.2.5. näher charakterisiert.

2.2.1. Hypercholesterinämie

Seit der Framingham-Studie ist belegt, dass eine Hypercholesterinämie mit einer erhöhten Inzidenz an KHK einhergeht (Kannel et al., 1965). In der Studien mit dem Design aus dem „Multiple Risk Factor Intervention Trial“ war das Risiko an einer KHK zu sterben bei Männern mit Cholesterinspiegeln ≥ 240 mg/dL dreifach höher als bei Männer mit Cholesterinspiegeln ≤ 200 mg/dL. Das Infarktrisiko steigt exponentiell mit zunehmenden Cholesterinwerten (Stamler et al., 2000).

Das atherogene Lipidprofil beruht hauptsächlich auf hohem Plasmaspiegel der Low-density-Lipoproteine (LDL) und niedrigem Plasmaspiegel der High-density-Lipoproteine (HDL). Besonders bei Frauen wurde auch ein atherogenes Risiko in Verbindung mit einer Hypertriglyzeridämie nachgewiesen. Erhöhte Werte von Lipoprotein(a) weisen auf ein erhöhtes Atheroskleroserisiko hin (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b).

Eine Hypercholesterinämie ist vor allem mit Erhöhung von LDL verbunden. Dabei spielt Adipositas eine Schlüsselrolle. Adipositas ist nämlich mit einer Insulinresistenz der peripheren Gewebe und einem kompensatorischen Hyperinsulinismus vergesellschaftet. Bei andauernder, überhöhter Cholesterinzufuhr werden mehrere Kompensationsmechanismen, wie die Hemmung der körpereigenen Synthese, überfordert. In der Folge bildet sich ein überhöhter Cholesterinspiegel (Kreutzig, 2006). Von den Transportsystemen hat LDL mit 45% den höchsten Gehalt an Cholesterin.

Liegt LDL in zu hoher Konzentration vor, wird autoregulativ die Cholesterinbiosynthese gehemmt. Umgekehrt wirkt ein hoher Cholesterinspiegel hemmend auf die Synthese des LDL-Rezeptors, wodurch eine Überspeicherung von Cholesterin in der Zelle verhindert wird (Kreutzig, 2006).

Die Korrelation zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem Atherosklerose- bzw. KHK-Risiko ist eng: Die koronare Ereignisrate fällt um 20%, wenn das Gesamtcholesterin um 9% reduziert wird (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b). Eine besondere Rolle bei der Atherogenese spielen oxidierte LDL, die eine direkte proinflammatorische Wirkung in der Gefäßwand haben, über Scavenger-Rezeptoren in Makrophagen eingeschleust und zuletzt als Lipiddepots in der Gefäßintima abgelagert werden. Kleine, dichte LDL, die vor allem bei einer Hyper-

triglyzeridämie auftreten, gelten als besonders atherogen (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b).

Epidemiologisch wurde eine enge Assoziation zwischen der Höhe von HDL und einem geringen Atherosklerose- bzw. KHK-Risiko nachgewiesen. Ein niedriger HDL-Cholesterinspiegel ist umgekehrt ein wichtiger KHK-Risikofaktor. Wahrscheinlich wirkt HDL antiatherogen, da es als endogenes Antioxidans wirkt und Cholesterin intravasal teils aus peripheren Zellen, teils aus anderen Lipoproteinen aufnimmt und zur Leber transportieren kann (reverser Cholesterintransport). Es wird vermutet, dass durch Aufnahme von Cholesterin aus den Gefäßwänden die Rückbildung atherosklerotischer Plaque möglich wird (Kreutzig, 2006). Ein HDL-Anstieg um 1 mg/dL ergibt eine Risikoreduktion um 2% bei Männern und um 3% bei Frauen (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b).

Erhöhte Triglyzeridwerte sind oft mit anderen Risikofaktoren verkoppelt, wie z.B. Diabetes mellitus, Adipositas, familiärer kombinierter Hyperlipidämie und niedrigem HDL. Bei postmenopausalen Frauen gilt die Hypertriglyzeridämie als unabhängiger KHK-Risikofaktor. In der Sekundärprävention bei KHK sollte sie daher als Risikofaktor durch Diät, Bewegung und Medikamente behandelt werden (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b).

Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist ein Risikofaktor bzw. Risikoindikator der Atherosklerose. Bei Personen mit hohem kardiovaskulären Risiko und entsprechendem Lipidprofil ist eine Lp(a)-Erhöhung ein zusätzlicher Risikofaktor. Wegen seiner Strukturähnlichkeit mit Plasminogen hemmt Lp(a) möglicherweise die Fibrinolyse und hat eine prothrombotische Wirkung (Kreuzer und Tiefenbacher, 2003b).

Mit einem erhöhten Serumspiegel von Lipoproteinen gelangen diese auch mit erhöhter Wahrscheinlichkeit in die Arterienwand, wodurch die Fähigkeit der glatten Muskelzellen und der Makrophagen zur Metabolisierung überschritten werden.

Es besteht auch eine enge Verbindung zwischen der Plasmacholesterinkonzentration und der arteriellen Lipoproteincholesterinkonzentration.

2.2.2. Hypertonie

Jede arterielle Hypertonie hat kardiovaskuläre Folgen: Die physiologische Antwort auf die höhere Nachlast ist zunächst eine minimale linksventrikuläre Hypertrophie. Mit der Dauer der hämodynamischen Belastung kommt es zur Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie des Ventrikels; schließlich kann das Herzgewicht mehr als das 2- bis 3fache des normalen erreichen. Diese Gewichtszunahme besteht zunächst in einer Hypertrophie der Einzelzellen; nach Überschreiten einer kritischen Schwelle kommt es zu einer Vermehrung von Fibroblasten, ohne gleichzeitige Zunahme von Kapillaren (Colucci, 1997). Dieser physiologischer Kompensationsmechanismus bleibt zunächst reversibel, wenn die Ursachen der erhöhten Druckbelastung beseitigt werden. Andernfalls kann die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie in eine Dilatation übergehen und zu einer Herzinsuffizienz führen. Ein Patient mit linksventrikulärer Hypertrophie hat ein bis zu 20fach erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (Erdmann, 2006).

Eine weitere direkte Folge der arteriellen Hypertonie ist die Mikroangiopathie. Bereits frühe Veränderungen der Mikrozirkulation führen zu einer Einschränkung der Koronarreserve und machen Ischämien wahrscheinlicher (Kannel, 2000). Mit der Dauer der Druckbelastung kann es auch zu einem Einriss der Intima und einer Degeneration der Media kommen, mit der Folge einer Aortendissektion (Hagan et al., 2000).

Von großen epidemiologischen Studien weiß man, dass die arterielle Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für eine kardiale Ischämie und Myokardinfarkt ist: Die Framingham Studie belegt, dass die Prävalenz stiller Infarkte und eines plötzlichen Herztodes bei Hypertonikern signifikant erhöht ist (Kannel et al., 1961). Dabei ist neben der hypertoniebedingten Mikroangiopathie auch die Makroangiopathie von Bedeutung. Gemäß der Klassifikation der Blutdruckbereiche der WHO (Tab.1) wird heute eine Hypertonie in drei Schweregrade eingeteilt (Skrabal, 2004).

Tabelle 1 Klassifikation der Blutdruckbereiche nach WHO

Klassifikation	RR-systolisch	RR-diastolisch
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
hoch-normal	130-139	85-89
leichte Hypertonie (Schweregrad 1)	140-159	90-99
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110

Eine Hypertonie entsteht im Rahmen von atherosklerotischen Gefäßschädigungen, welche durch die arterielle Hypertonie provoziert werden. Schließlich steigt auch die Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien bei Hypertonikern.

2.2.3. Zigarettenrauchen (Nikotin)

Zigarettenkonsum ist ein wichtiger, beeinflussbarer Risikofaktor der Atherosklerose und damit der KHK, neben chronischen Lungenerkrankungen und Malignomen.

Als pathogenetische Mechanismen werden die Wirkung von Nikotin auf den Sympathikotonus sowie Veränderungen der Zusammensetzung der Blutfette, eine Störung der Endothelintegrität und Fibrinolyse, Steigerung der Thrombozytenaggregation und Koagulabilität diskutiert. Wichtig sei dabei die Hypoxie, da Zigarettenrauchen einen hohen Spiegel von Carboxyhämoglobin verbunden ist, was zu einer geringeren Sauerstoffabgabe an das Gewebe führt (Isselbacher und Schmailzl, 1995).

Epidemiologische Untersuchungen haben allerdings noch uneinheitliche Ergebnisse. So konnten Lamm et al. (2003) an 1.708 konsekutiven Patienten im Alter von < 45 Jahren, bei denen eine Angiographie durchgeführt wurde, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen KHK und dem Zigarettenrauchen feststellen.

2.2.4. Diabetes und Atherosklerose

Nach einer Hochrechnung von Amos et al. (1997) aus dem in der Literatur verfügbaren Datenmaterial von 1995-1997 waren 1997 weltweit etwa 124 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, 97% davon an einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM); im Jahre 2010 werden geschätzte 221 Millionen Menschen Diabetiker sein. Diabetes mellitus ist mit einer akzelerierten Atherosklerose verbunden und begünstigt das Auftreten sowohl mikro- als auch makroangiopathischer Komplikationen. Daher zählt Diabetes mellitus zu den Hauptursachen sowohl der koronaren Herzerkrankung, der ischämischen Apoplexie, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als auch der diabetischen Retinopathie und der chronischen Niereninsuffizienz (Beckman et al., 2002; Feher, 2004). In ihrer Untersuchung an 181 Patienten mit Herzinfarkt, bei denen zuvor kein Diabetes mellitus bekannt war, konnten Norhammer et al. (2002) abhängig vom Untersuchungszeitpunkt bei 35-31 % eine pathologische Glukosetoleranz nachweisen. In ihrer an Patienten aus Finnland durchgeführten Studie konnten Haffner et al. (1998) nachweisen, dass etwa zwei Drittel aller Diabetiker an kardialen Ereignissen versterben. Dieser Zusammenhang ist bei Frauen besonders deutlich ausgeprägt (Lee et al., 2000). Im Tierexperiment finden sich Hinweise, dass eine Hyperinsulinämie eine Hypertrophie von Herzmuskelzellen bei verringerter Kontraktilität erzeugt (Fredersdorf et al., 2004).

Bei Diabetes mellitus führt die veränderte Stoffwechsellage, d.h. die Hyperglykämie, die Dyslipoproteinämie und die Insulinresistenz zu arteriellen Dysfunktionen. Alle sind mit einem hyperkoagulablen Zustand verbunden. Die sich bald entwickelnde Atherosklerose bei Diabetespatienten ist mit Veränderungen der Funktion verschiedener Zelltypen verbunden (Beckman et al., 2002): Eine Hyperglykämie inhibiert die Produktion von Stickoxid (NO) durch Blockade der endothelialen NO-Synthaseaktivität (De Vriese et al., 2001; Tharaux et al., 1997). NO ist ein Vasodilatator. Es unterdrückt auch die Plättchenstimulation. Durch die Hemmung inflammatorischer Reaktionen verringert es die Leukozytenadhäsion an das Endothel sowie die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen. Bei Diabetespatienten besteht auch eine verminderte Prostazyklinproduktion (PGI₂) der Endothelzellen (Zou et al., 1999). Dieses PGI₂ ist ein Gegenspieler von Thromboxan A₂ und hemmt auch die Thrombozytenadhäsion an Endothelzellen. Fehlt PGI₂, kommt es zu einer

vermehrten Freisetzung von Endothelin-1, das stark vasokonstriktorisch wirkt und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimuliert (Beckman et al., 2002)

Über die Regulation des Transkriptionsfaktors NF- κ B werden Gene aktiviert, die für zahlreiche Mediatoren der Atherosklerose kodieren. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen (Beckman et al., 2002).

Bei Diabetes findet sich eine Stimulation der Atherogenität glatter vaskulärer Muskelzellen. Es gibt Hinweise, dass dies über die Bildung freier Sauerstoffradikale vermittelt wird. Daneben wird eine verstärkte Migration glatter Muskelzellen provoziert, was sich in Zellkulturen von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten reproduzieren lässt (Inoguchi et al., 2000; Inoguchi und Nawata, 2005; Suzuki et al., 2001).

Schließlich führt die Diabeteserkrankung zu einer gesteigerten Thrombozytenaktivierung, welche zur Ausbildung der Atherosklerose prädisponiert (Tschoepe et al., 1993). Sie führt zu vielen Veränderungen der Thrombozytenfunktion: Dazu zählt eine beschleunigte turn-over Rate der Blutplättchen und eine erhöhte primäre und sekundäre Plättchenaggregation (Colwell et al., 1979).

Thrombozyten von Diabetespatienten besitzen eine verringerte Membranfluidität und eine veränderte Ca^{2+} -Hämostase mit Zunahme der intrazellulären Kalziummobilisation (Watala, 2005; Watala et al., 1999). Dies fördert sowohl die Thrombozytenadhäsion wie auch die Thrombozytenaggregation.

Die Hyperglykämie führt zu einer Abnahme der thrombozytären PGI₂- und NO-Produktion und zu einem Anstieg von freien Sauerstoffradikalen (Gryglewski, 1995). Dies verursacht neben einer gesteigerten Thromboxan A₂-Synthese ein Ungleichgewicht zwischen thrombogenen und antithrombotischen Faktoren (Natarajan et al., 2008; Natarajan et al., 2002).

Thrombozyten von Diabetespatienten haben eine verstärkte Expression aktivierungsabhängiger Adhäsionsmoleküle wie GPIIb-IIIa, P-Selektin und lysosomales GP53, sowie eine erhöhte Sensitivität gegenüber Kollagen (Hu et al., 2004; Tschoepe et al., 1997). Dies trägt neben einer vermehrten Oberflächenexpression des Fibrinogenrezeptors zu einer verstärkten Fibrinogenbindung und Aggregabilität bei (Ferroni et al., 2004; Tschoepe et al., 1990). Über die Adhäsionsmoleküle wird zudem eine Interaktion mit Leukozyten vermittelt, die eine

wichtige Rolle bei der Mediation von destruktiven Entzündungsprozessen im Bereich der Gefäßwand spielen.

2.2.5. Sonderfall metabolisches Syndrom

Der Begriff Metabolisches Syndrom (MetS) ist bis heute nicht einheitlich definiert. Meist wird er mit der Trias: Adipositas, Gicht und Hyperlipidämie als kardiovaskulären Risikofaktoren gleichgesetzt. Erstmals 1988 postulierte Reaven (1988), dass die häufig zusammen festgestellten metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen Teil eines Syndroms seien, dem eine verminderte Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz mit kompensatorisch vermehrter Insulinsekretion des Pankreas und einer daraus folgenden Hyperinsulinämie zugrunde liege (Reaven, 2003).

Das MetS ist als ein dynamisches Konzept zu verstehen, besonders wegen seiner Altersabhängigkeit. So sind die Grenzen zwischen Diabetes mellitus-2 und einem fortgeschrittenen MetS fließend: Heute weiß man, dass etwa 80% aller Typ-2-Diabetiker adipös sind, und dass jeder 2. Mann und jede 3. Frau über 50 Jahre im Laufe des Lebens mit der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes rechnen muss, wenn sie adipös sind (Gries et al., 1976). Der Zusammenhang von Typ-2-Diabetes und Körpergewicht korreliert signifikant (Müller-Wieland et al., 1990). In Abhängigkeit vom Alter, Ausmaß des Übergewichtes und der Fettverteilung liegt bei 20%-80% der Adipösen eine Glukoseintoleranz vor (Gries et al., 1976). Bei adipösen Personen liegt die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes zu entwickeln, um den Faktor 6-8 höher als bei Gesunden (Felber, 1992).

Die Prävalenz der Adipositas steigt weltweit, wegen einer im Durchschnitt vermehrten Kalorienaufnahme, in Verbindung mit verringerter körperlicher Aktivität. Mit einem Body Mass-Index BMI >30 ist Adipositas definiert.

Eine pathologische Glukosetoleranz ergibt sich aus einem Missverhältnis zwischen Verzehr und Verdauung von Kohlenhydraten und Glukoseabschöpfung durch die tätigen Organe sowie der Glukoneogenese. Denn die körpereigene Stabilisierung des Blutzuckerspiegels erfolgt durch die Wechselwirkung blutzuckersteigernder Hormone (z.B. Adrenalin, Glukagon) und des blutzuckersenkenden Insulins. Nach

Kohlenhydratzufuhr steigt der Blutzuckerspiegel an und fällt bei entsprechender Insulinsekretion rasch wieder ab. Die Anpassung der Blutzuckerwerte in der Zeit reflektiert die Glukosetoleranz. Bleibt der durch Insulin verursachte Blutzuckerabfall aus oder ist er verzögert, so spricht man von einer pathologischen Glukosetoleranz. Wenn der Blutzuckerspiegel trotz steigender Insulinausschüttung nicht wieder adäquat abfällt, spricht man von Insulinresistenz (Saely et al., 2005).

Für Insulinresistenz und Adipositas sind genetische Prädispositionen nachgewiesen (Zabena et al., 2009). Die viszerale Fettverteilung ist ein weiterer Prognosefaktor für die Entwicklung von einer (leichten) Insulinresistenz zum progressiven MetS mit konsekutivem Diabetes mellitus-2.

2.3. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Angioplastische Verfahren der Gefäßchirurgie wie die PTCA dienen der Beseitigung von kurzstreckigen Gefäßstenosen, die durch atheromatöse Plaques hervorgerufen sind. Die PTCA wird bei der chronischen KHK zur Verbesserung der Symptomatik oder auch als lebensrettender Notfalleingriff beim akuten Herzinfarkt durchgeführt. Die erste PTCA wurde von Grüntzig 1977 im Selbstversuch unter Verwendung eines kathetergeführten Ballons vorgenommen (Grüntzig et al., 1979). Verbessertes Kathetermaterial und die Entwicklung steuerbarer koronarer Führungsdrähte erlauben mittlerweile auch die interventionelle Behandlung von sehr komplexen und anatomisch schwer zugänglichen Koronarstenosen. Im Jahre 2001 wurde in der BRD bereits an 195.841 Patienten eine PTCA durchgeführt (Bruckenberg, 2001). Die Methode zählt damit mittlerweile zu den kardiologischen Routineeingriffen. Bei der PTCA werden verengte Herzkranzgefäße am nüchternen, wachen und sedierten Patienten in Lokalanästhesie ohne offene Operation von innen aufgedehnt.

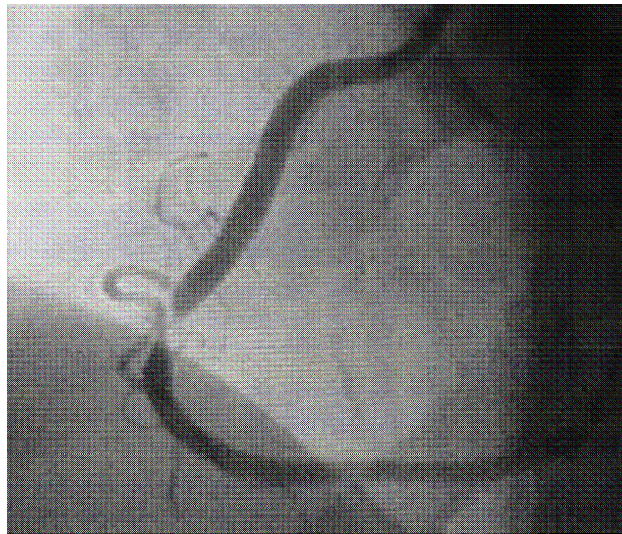


Abbildung 1 Stenose in der rechten Koronararterie

Der arterielle Zugang erfolgt meist nach der Judkins-Technik (Judkins, 1967): Dabei wird die Inguinalregion anästhesiert und die Femoralarterie nach Seldinger punktiert. Über die Punktionsnadel wird ein Führungsdraht mit seinem weichen Ende voran bis in die Aorta abdominalis geführt. Danach wird die Punktionsnadel über den verbleibenden Führungsdraht entfernt; sodann werden 6- oder 7-French-Schleusen (1F = 0,33mm) eingeführt. Über den Schleusen-Seitenzugang werden 10000

Einheiten Heparin gegeben, sowie 0,8mg Nitroglycerin sublingual und/ oder Isosorbiddinitrat 5mg. Der Führungskatheter wird dann im Koronarostium platziert und die Stenose in mehreren Ebenen angiographisch dargestellt.

Alternativ wird der Zugang über die Arteria brachialis nach der Sones-Technik oder nach direkter Punktion hergestellt (Sones, 1967). Der Zugang erfolgt prinzipiell rechtsseitig. Die Auswahl des Verfahrens richtet sich in erster Linie nach den bestehenden Begleiterkrankungen der Gefäße, wie z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit der oberen oder unteren Extremitäten, Erkrankung der Aorta wie Aneurysma dissecans oder Bauchaortenaneurysma. Wegen solcher Vorschädigungen der Gefäße kann sich der eine oder andere Zugang verbieten.

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde fast ausschließlich die Judkins-Technik durchgeführt.

Als Kontrastmittel werden ionische und nicht-ionische wasserlösliche Substanzen eingesetzt, mit einem Jodgehalt von 0,32 – 0,37 g/ml und einer Osmolarität zwischen 600 und 2000 mOsm/kg. Die meisten ionischen Kontrastmittel sind hoch-osmolar und die häufigsten nicht-ionischen niedrig-osmolar. Bei hoch-osmolaren ionischen Kontrastmitteln werden häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bradykardie, Blutdruckabfall und Depression der systolischen Ventrikelfunktion festgestellt, daher verwendet man bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion besser nicht-ionische Kontrastmittel mit niedriger Osmolarität (Danzi et al., 2003).

Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie wird die Erweiterung des Gefäßlumens durch das Einreißen der atherosklerotischen Plaques, eine Überdehnung der Gefäßwand einschließlich der Media und der Adventitia sowie die Kompression des atherothrombotischen Materials erreicht.

Die PTCA gilt als erfolgreich, wenn die Stenose um mehr als 20% abnimmt, eine verbleibende Reststenose von weniger als 50% des Referenzdurchmessers verbleibt und keine Komplikationen auftreten.

Mit einem starken Führungsdraht wird die Stenose passiert bzw. der Verschluss perforiert. Danach wird auf dem Draht ein Ballonkatheter, i.e. ein dünner Kunststoffkatheter, an dessen Ende sich ein aufblasbarer Ballon befindet, in das Herzkranzgefäß eingebracht und in die Stenose platziert. Durch röntgensichtbare Metallbereiche vor und hinter dem Ballon und durch das Einbringen von

Röntgenkontrastmittel über den Führungskatheter wird die Position des Ballons unter Durchleuchtung kontrolliert.

Hierauf wird der Ballon mit einer Mischung aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung mit 6 – 12 atm Druck gefüllt und für 30 sec bis zu 2 Minuten belassen (Abb.2).



Abbildung 2 Zustand nach Ballondilatation

Eine gewisse Überdehnung des abgeschätzten Referenzdurchmessers wird dabei angestrebt. Während des Eingriffs erfolgt eine systemische Heparinisierung; die Schleuse kann nach 4-6 Stunden gezogen werden. Komplizierte Dissektionen sollten allerdings definitiv durch Implantation von Stents behandelt werden.

Nach einem transfemoralem Zugang wird in der Regel ein Druckverband für 24-48 Stunden angelegt. Der Patient muss für 4-8 Stunden liegen bleiben, wobei zusätzlich ein Sandsack zur Kompression aufgelegt wird.

Im Falle einer notwendigen Ad-Hoc-Intervention besteht beim transfemoralem Zugang hinsichtlich der Größe der verwendeten Führungskatheter keine Einschränkung; im Einzelfall kann die arterielle Schleuse für 24 Stunden und länger belassen werden.

Die Erfolgsrate der PTCA liegt bei über 90%, d.h. eine Verminderung der Stenose auf weniger als 50% des ursprünglichen Durchmessers. Die Hälfte der nicht gelungenen Dilatationen beruht auf mit dem Führungsdraht oder Ballonkatheter unpassierbaren Stenosen, v.a. bei chronischen Verschlüssen (Schmailzl, 1995; Schunkert und Weil, 2005).

2.3.1. Endoluminale Gefäßprothesen (Stents)

Zur Verhinderung eines erneuten Kollaps der aufgedehnten Gefäßwand wird ein Stent mit angepasstem Lumen (Abb.3) implantiert, durch den das Gefäßlumen von innen abgestützt wird. Dieser Effekt wird durch zwei verschiedene Stentmodelle herbeigeführt: Stents, die nach Ballondilatation und Einbringung in die Koronararterien ihre ursprüngliche Gestalt beibehalten und selbstexpandierbare Stents, die von Wright et al (1985) eingeführt wurden.

So wird eine erneute Stenosierung des Gefäßes oder ein Recoil (ein Zusammenfallen der aufgedehnten Gefäßwand) vermieden (Tsunoda et al., 2004).

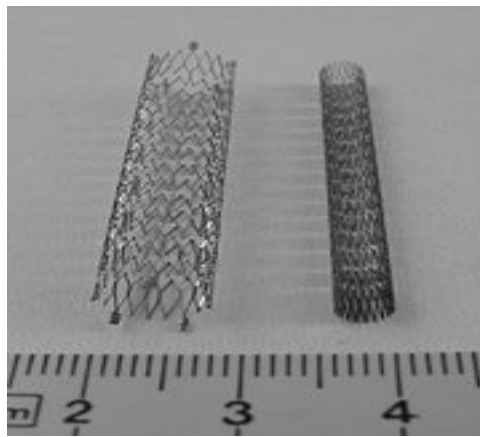


Abbildung 3 Stents für die Stentangioplastie

Restenosen und Okklusionen von Koronararterien mit einem Durchmesser über 2,5 mm gelten heute als gesicherte Indikationen zur Stentimplantation (Lumsden und Davies, 2008).

Stents sind permanente Metallprothesen verschiedener Art, die in peripheren Arterien und Koronararterien eingesetzt werden. Ein Stent stützt das Gefäß und ermöglicht eine sofort eintretende Lumendurchgängigkeit. Nach 8 Wochen ist der Stent mit Endothelzellen ausgekleidet und in die Gefäßwand eingewachsen. Innerhalb dieser Zeit ist eine Antikoagulation, meist mit Warfarin und Acetylsalicylsäure, nötig, um einen thrombotischen Stentverschluss zu verhindern (Schmailzl, 1995).

Stents werden anhand folgender Kriterien unterschieden:

- Selbstexpandierend (Wall-Stent) oder ballonexpandierend (diese werden zusammengefaltet auf einen Ballonkatheter eingebracht und in der Zielläsion mittels Balloninsufflation unter geringfügiger Überdehnung einmodelliert).
- Die Herstellung erfolgt entweder aus einem fortlaufenden Metallfaden (coil-stent) oder sie werden aus einem Metallrohr herausgeschnitten (slotted tube stent).
- Die elastische Rückstellung liegt unter 10%, meist bei 2 – 5%.
- Als Material werden hauptsächlich chirurgischer Edelstahl verwendet, bzw. Legierungen wie Tantal (Platin und Iridium) oder Nitinol (Nickel und Titan).
- Die Oberflächen werden zur Reduzierung der Oberflächenthrombogenität mit polyvalent gebundenem Heparin, Hirudin und Prostacyclin oder Siliziumcarbid beschichtet. Eine Goldbeschichtung verbessert die Sichtbarkeit beim Röntgen und ist hilfreich bei der exakten Platzierung.

Die Implantation von Stents erfolgt nach festen Regeln. Meist wird zuerst eine PTCA durchgeführt, stark verkalkte Segmente werden mittels Rotablation zur Stentaufnahme vorbereitet. Als 2. Schritt erfolgt die Implantation des Stents. Das optimale Einmodellieren ist sehr wichtig, wobei der Stent möglichst die ganze Plaque bedecken und über seine gesamte Länge Wandkontakt haben sollte, um Thrombosen und Instent-Restenosen vorzubeugen. Der Durchmesser des Ballonkatheters sollte bei der Implantation geringfügig über den angiographischen Referenzdiameter liegen. Dies kann durch größere Ballons oder höhere Drücke erreicht werden.

Im Idealfall werden 3 Tage vor der Therapie und für 4 Wochen nach dem Eingriff Ticlopidin 2mal 250 mg zusätzlich zu ASS verabreicht (Schunkert und Kromer, 1999a).

Vorteile des Stents gegenüber der PTCA:

- eine akute elastische Rückstellung von dilatierten Segmenten ist so gut wie nicht möglich (maximal 5% des erreichten Durchmessers). Es verbleibt somit ein höherer Lumengewinn.
- Fast vollständige Verhinderung von narbiger Arterienwandschrumpfung.
- Komplexe Dissektionen und der damit verbundene drohende Gefäßverschluss kann zu 90% beherrscht werden. Dies hat eine Verringerung von Myokardinfarkten und Notfalloperationen zur Folge.

Nachteile des Stents gegenüber der PTCA:

- Hohes Risiko von akuten bzw. subakuten Stentthrombosen (> 80% innerhalb der ersten 2 Wochen).
- Entwicklung von In-stent-Restenosen mit einer Häufigkeit von 2930% als Ausdruck einer Intimahyperplasie um 510 mm (= negatives Remodeling).
- Die Intimaproliferation ist bei Patienten mit Diabetes mellitus gesteigert. Eine Reduktion der Intimahyperplasie ist durch Implantation von Stents mit ionisierender Strahlung möglich (Schunkert und Kromer, 1999a).

2.3.2. Komplikationen bei der PTCA

Die Rate akuter Komplikationen nach PTCA liegt bei 1-2 % (Lichtlen, 1990a; Lichtlen, 1990b). In den ersten Tagen nach dem Eingriff kann sich eine Gefäßverschluss durch eine okklusive Dissektion (Aufspaltung der arteriellen Gefäßwandschichten) mit und ohne plättchenreichen Thrombus bilden (Schunkert und Kromer, 1999a). Deshalb sollte die (transfemorale) Katheterisierung zur Vermeidung einer Thrombenbildung möglichst wenig Zeit beanspruchen (Lichtlen, 1990a). Durch eine konsequente mehrtägige Vorbehandlung mit Plättchenaggregationshemmern lässt sich das Risiko der Thrombenbildung reduzieren (Dörffler-Melly et al., 2005). Eine gewisse lokale Dissektion erfolgt praktisch bei jeder erfolgreichen PTCA; tiefergreifende Dissektionen sind aber als ernsthafte Komplikationen zu betrachten und erfordern eine längerfristige Überwachung (Lichtlen, 1990b). Jede Stagnation von Blut an der Katheterspitze kann zu Thrombenbildung führen und Ursache für spätere Embolien sein, die auch durch Heparinisierung nicht völlig zu verhindern sind. Eine PTCA kann auch Koronarspasmen auslösen und damit einen Infarkt provozieren. Diese Spasmen treten bei Dilatationen auch trotz hoher Gabe von vasorelaxierenden Substanzen, Nitraten und Kalziumantagonisten auf, häufig auch ohne zusätzlich angiographisch sichtbare Gefäßläsionen. Periphere vaskuläre Komplikationen (Hämatome, Gefäßfisteln, retroperitoneale Blutungen, Aneurysmen, Gefäßverschlüsse und Infektionen) werden schließlich in einer Häufigkeit von 2,5% beim femoralen, in 1,6% beim brachialen Zugang beschrieben.

Die wichtigste chronische Komplikation der PTCA ist die Restenose: Sie entwickelt sich innerhalb der ersten 6 Monate in 30 – 40 % der Fälle und entsteht als Folge elastischer Rückstellkräfte, narbiger Schrumpfung von Media und Adventitia sowie

einer Intimaproliferation (chronischer Proliferation von Gefäßmuskeln) mit der Produktion von extrazellulärer Matrix (Hamon et al., 1995).

Zu den globale Komplikationen nach PTCA werden das erneute Auftreten von iAP, Myokardinfarkt (bis 30 % transmuraler Infarkt) und Tod gezählt. Todesfälle sind insofern besonders tragisch, als der Eingriff in der Regel bei Patienten mit einer neu entdeckten Frühsklerose vorwiegend aus lediglich prophylaktischen Gründen durchgeführt wird. Insgesamt ist mit einer Infarktzinzidenz von 3-4% nach PTCA zu rechnen (Lichtlen, 1990a).

2.3.3. Nachbetreuung

Entwickelt sich klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer Ischämie mehr als 6 Monate nach einer PTCA, so bedeutet dies entweder eine Progression der Erkrankung an der gleichen Stelle (In-Stent-Restenose) oder an einer anderen Lokalisation. Innerhalb von 6 Monaten treten bei ungefähr 20-30% der Patienten Ischämiezeichen infolge einer Restenose des dilatierten Segmentes durch eine übermäßig fibröse Proliferation der Intima und eine lokalisierte Zellhyperplasie der glatten Muskulatur auf (Schmailzl, 1995).

Daher sollten bei Patienten nach einer PTCA die strengen Empfehlungen zur Sekundärprävention der KHK angewendet werden und die Risikofaktoren alle 6– 12 Monate überprüft werden (Schunkert und Kromer, 1999a).

3. Fragestellung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob bei Patienten mit Diabetes mellitus ein höhere Rate von kardiovaskulären Risikofaktoren gegenüber Nicht-Diabetikern gegeben war und ob bei ihnen eine höhere Rate von Komplikationen nach Durchführung der perkutanen transluminalen Koronarangiographie (PTCA) bestand.

Dafür sollten die folgenden Nullhypothesen geprüft werden: (1) hinsichtlich der Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren besteht kein Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, (2) es gibt keine unterschiedliche Komplikationsrate nach PTCA zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern, die diätetisch, medikamentös oder mit Insulin behandelt wurden und (3) es liegt keine unterschiedliche Verteilung der Komplikationsrate bei Patienten vor, bei denen die PTCA mit oder ohne Stenting durchgeführt wurde.

Damit sollen weitere Anhaltspunkte für eine bessere Prävention von Folgeschäden der Atherosklerose und bei der Durchführung einer PTCA bei Diabetikern gewonnen werden.

4. Material und Methoden

4.1. Zeitraum und Umfang der Erhebung

Die Daten der vorliegenden multiparametrischen retrospektiven Analyse wurden im Zeitraum von 01.01.1993 bis 31.12.1997 erhoben. Von insgesamt 634 Patienten der Klinik für Innere Medizin II mit interventionsbedürftiger KHK (PTCA) wurden die relevanten Patientendaten aus den Krankenblättern und der Datenbank vom Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Regensburg ermittelt. Zusätzlich wurden die Filme der Herzkatheteruntersuchung analysiert. Im weiteren Verlauf wurden nochmals alle Patienten oder deren Hausärzte angeschrieben oder angerufen, um weitere Daten über ihren Krankheitszustand, erneute Krankenhausaufenthalte oder Ableben zu erhalten.

4.2. Demographie

Als **Endpunkt** dient die globale Komplikation das Ableben des Patienten, sowohl direkt nach dem Eingriff bis zum Sommer 1999, dem Ende der telefonischen Befragung mindestens ein Jahr nach dem letzten Eingriff am Universitätsklinikum.

Als weitere Endpunkte wurden ein Herzinfarkt oder ein erneutes Auftreten einer instabilen Angina pectoris definiert.

4.3. Risikofaktoren und Bestimmungsmethoden

Als Risikofaktoren wurden folgende Parameter ausgewählt:

Geschlecht, Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride), Nierenfunktion, Adipositas, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels, Herzklappenfehler und Diabetes mellitus. Diese Risikofaktoren wurden wie folgt definiert:

- Geschlecht

Männer und Frauen wurden getrennt beurteilt.

- Cholesterin (Triglyceride)

Die Triglyzeridmethode basiert auf der Drei-Schritt-Reaktion von Fossati mit Trinder-Endprodukt. Das Verfahren quantifiziert den Gesamt-Triglyzeridgehalt einschließlich der Mono- und Diglyceride und der freien Fettsäuren (Keller, 1991b; Kreutzig, 2006). Für statistische Bewertung wurden folgende semiquantitative Triglyzerid-Scores gewählt:

0 < 150 mg/dL, 1 = 150-300 mg/dL, 2 = 300-500 mg/dL, 3 = 500-1000 mg/dL, 4 > 1000 mg/dL.

- HDL-Cholesterin

Die Methode zur Direktbestimmung beruht auf dem Verfahren von Sugiuchi et al. (1995) und misst HDL-Cholesterin im Serum ohne vorherige Auftrennung. Die Konzentration des HDL-Cholesterins wird enzymatisch durch Zugabe von Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase bestimmt. Die Intensität des erzeugten Chinonimin-Farbstoffs ist der Cholesterinkonzentration proportional und wird bei 596 nm gemessen. Die Plasmakonzentration von HDL-Cholesterin wird in mg/dL angegeben (Keller, 1991b; Kreutzig, 2006)

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

-2 > 60 mg/dL, -1 = 50-59 mg/dL, 0 = 45-49 mg/dL, 1 = 35-44 mg/dL, 2 = < 35 mg/dL.

- Nierenfunktion

Als Parameter einer Niereninsuffizienz wurde das Risikokriterium „Proteinurie“ verwendet. Zur Bestimmung von Proteinen im Urin wird die Probe in einer alkalischen Lösung vorinkubiert, welche für die Bestimmung des Probenleerwertes geeignet ist. Nach Zugabe von Benzethoniumchlorid bildet sich eine Trübung, die bei 505 nm gemessen wird (Greten, 2005; Keller, 1991c).

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

0 = keine Proteinurie, 1 = Niereninsuffizienz (Mikroalbuminurie oder Proteinurie < 3,5 g/24h oder Proteinurie > 3,5 g/24h).

- BMI

Die Körpergröße in cm wurde mit dem Maßband, das Körpergewicht in Kilogramm mit einer Personenwaage gemessen. Aus diesen linearen Größen, mit denen der Körpermassenindex („body mass index“, BMI, kg/m^2 .) errechnet wurde. Eine

Erhöhung des Körpergewichts über die Norm aufgrund eines vermehrten Fettgehaltes im Organismus wird als Adipositas bezeichnet. Übergewicht im Sinne eines gesundheitlich bedenklichen Zustandes wurde mit einem BMI von über 25 kg/m² definiert (Girndt, 1998).

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

Normalgewicht: BMI \leq 25, Adipositas: BMI \geq 25.

- Arterielle Hypertonie

Die Hypertoniediagnostik wurde anamnestisch erhoben oder im Klinikum durch mindestens zwei separate Kontrollmessungen oder durch die 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelt. Die Größe wird in mmHg angegeben. Gemäß der Klassifikation der WHO wurde ein Blutdruck \geq 140/90 mmHg oder das Vorliegen einer antihypertensiven Medikation als Hypertonie definiert.

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

0 = keine Hypertonie, 1 = Hypertonie.

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde klinisch mit anhand folgender Kriterien diagnostiziert: Inspektion (Blässe, Ulzera, Gangrän), Palpation (Hauttemperatur, Pulse im Seitenvergleich), Auskultation (Stenose-/Sklerosegeräusch), Dopplerdruckmessungen, Duplexsonographie, Angiographie. Im Regensburger Universitätsklinikum wurde in der Routinediagnostik die Doppler-Sonographie angewandt (Hahn, 2000; Wacker und von Scheidt, 2000):

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

periphere arterielle Verschlusskrankheit vorhanden = 1; nicht vorhanden = 0.

- Linksventrikuläre Hypertrophie

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) wurde elektrokardiographisch bestimmt. EKG-Kriterium war der Sokolow-Index, wenn die Summe aus R-Zacke in V5 oder V6 und S-Zacke in V1 oder V2 größer 3,5 mV war (Erdmann, 2006).

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

keine Hypertrophie = 0, Hypertrophie vorhanden = 1.

- Dilatation des linken Ventrikels

Eine Dilatation des linken Ventrikels wurde mittels eines Ruhe-Echokardiogramms sowohl transthorakal als auch transösophageal diagnostiziert. Kriterien waren der Nachweis einer Dilatation des linken Ventrikels mit einem enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser > 58 mm, verminderter Bewegungsamplitude und Reduktion der Ejektionsfraktion um $\geq 25\%$ (Schunkert und Kromer, 1999c).

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

linker Ventrikel nicht dilatiert = 0, linker Ventrikel dilatiert = 1.

- Herzklappenfehler

Herzklappenfehler wurden mittels eines Ruhe-Echokardiogramms sowohl transthorakal als auch transösophageal diagnostiziert.

Folgende Scores wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

Kein Herzklappenfehler = 0, Herzklappenfehler = 1 (Aortenstenose oder –insuffizienz), Mitralklappenstenose oder –insuffizienz und Kombinationen dieser Vitien).

- Restenose

Eine Restenose nach PTCA wurde vom Operateur in Prozent angegeben.

4.4. Definition des Myokardinfarkts

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde die Diagnose eines Herzinfarkts nach den Kriterien vorgenommen, die im Jahre 2000 durch die Konsens-Konferenz von Experten der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology erarbeitet wurden. Mit dieser Definition können sowohl kleine als auch große Infarkte einheitlich beschrieben werden (Alpert et al., 2000). Nach dieser Definition des akuten oder subakuten Myokardinfarktes muss eines der folgenden Kriterien vorliegen:

1. typischer Anstieg und Verlauf von Troponin oder Kreatinkinase (Herzmuskel spezifische Enzyme bzw. Marker einer myokardialen Nekrose) mit wenigstens einem der folgenden Symptome:
 - a) Symptome einer Ischämie.
 - b) neue pathologische Q-Zacken.

- c) ST-Hebung oder ST-Senkung.
- d) Perkutane koronare Intervention (PCI).

2. Pathologischer Befund eines akuten Myokardinfarktes

Für das Vorliegen eines abgelaufenen Myokardinfarktes muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- a. neue pathologische Q-Zacke in seriellen EKGs (mit oder ohne Symptome);
biochemische Marker können normalisiert sein, je nach Zeitintervall seit dem Infarkt.
- b. Pathologischer Befund eines geheilten oder abheilenden Myokardinfarktes.

4.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte auf einem PC mit dem Programm SPSS for Windows® 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Bei metrischen Variablen wurden der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), der Median sowie Maximum und Minimum berechnet.

Zur graphischen Darstellung der relativen Konzentration metrischer Variablen wurden Balkendiagramme oder Liniendiagramme gebildet. Jeweils wurde der Mittelwert (mean) angegeben.

Vor der Entscheidung für ein analytisch-statistisches Verfahren wurde die Normalverteilung der Messwerte von LDL-Cholesterin in den vier verglichenen Kollektiven (kein Diabetes, diätetisch, medikamentös behandelter, insulinpflichtiger Diabetes) mit einem Q-Q-Diagramm überprüft (Abb.4).

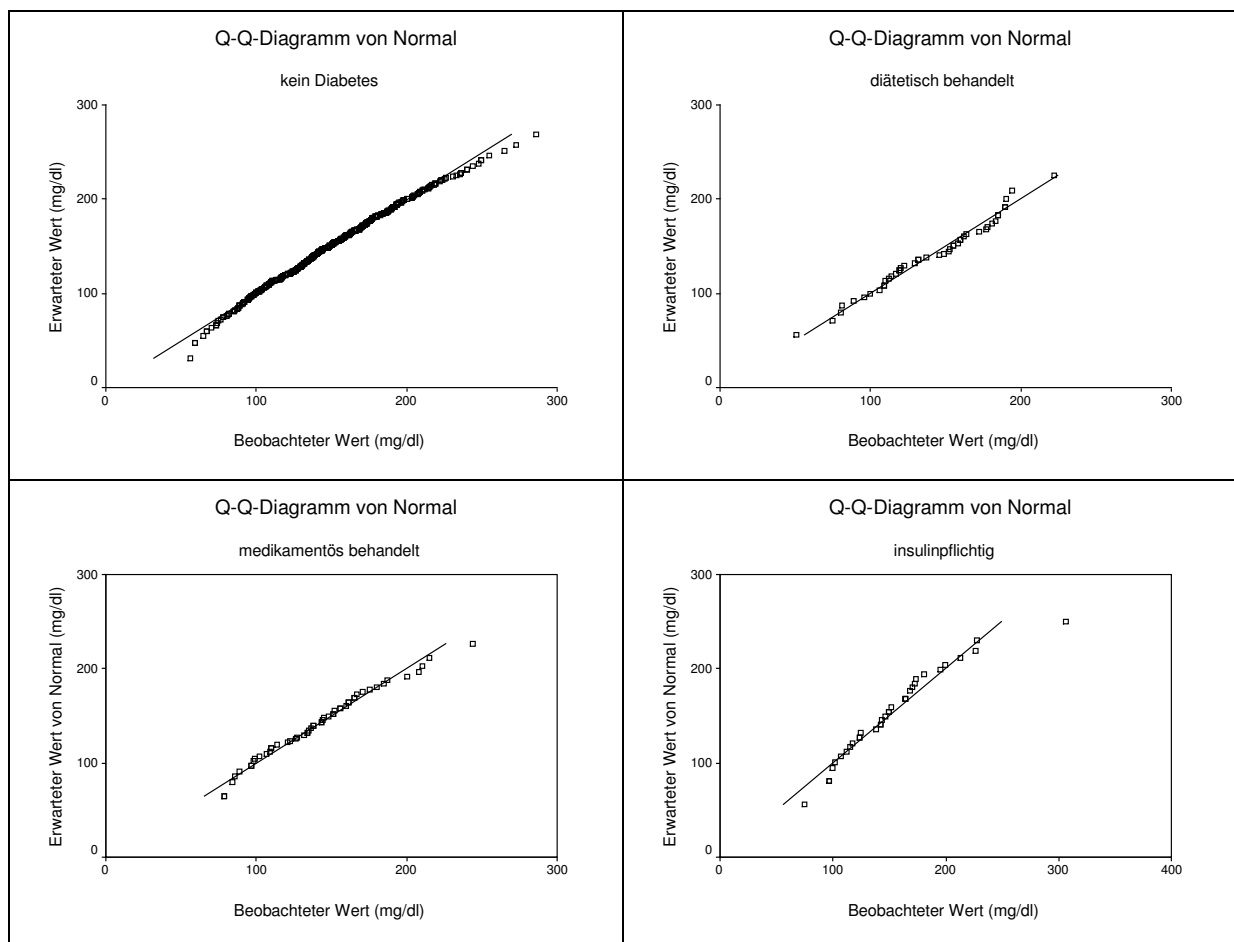


Abbildung 4 Q-Q-Diagramme der Messwerte von LDL-Cholesterin

In den vier Graphiken ist deutlich sichtbar, dass sich die Rohdaten des Parameters LDL-Cholesterin in allen vier Untergruppen um eine Gerade gruppieren, also normalverteilt waren. Deshalb wurde zum Nachweis signifikanter Differenzen nominaler Messwerte ein T-Test bei unabhängigen Stichproben oder eine parametrische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Damit sollten die Nullhypothesen überprüft werden, dass die Größen der festgestellten klinischen Phänomene in keinem Zusammenhang mit den vier Subkollektiven bzw. dem Entwicklungsgrad eines Diabetes standen.

Die Prozedur einfaktorielle ANOVA führt eine Varianzanalyse für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen durch. Mit der Varianzanalyse wird die Hypothese überprüft, dass mehrere Mittelwerte gleich sind. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des T-Tests bei zwei Stichproben.

Wurden kategoriale, rangskalierte Variablen ins Verhältnis gesetzt, wurden statistische Differenzen mit einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Angabe der asymptotischen Signifikanz in Kreuztabellen berechnet.

In Einzelfällen wurde zur Überprüfung linearer Zusammenhänge zwischen zwei Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

In der vorliegenden Arbeit werden Werte ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ als statistisch signifikant, Werte ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.01$ als hochsignifikant eingestuft (Hüsler und Zimmermann, 2006; Kreienbrock und Schach, 2005).

5. Ergebnisse

Untersucht wurden die klinischen und biometrischen Daten von 634 Patienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität Regensburg. Sie waren durchschnittlich 60,1 (Bereich: 30-83) Jahre alt. 78,4 % (N = 497) waren Männer, 21,6 % (N = 137) Frauen. Männer waren durchschnittlich 59,0 (Bereich: 30-83), Frauen 63,1 (Bereich: 39-80) Jahre alt ($p < 0.01$).

Das Untersuchungskollektiv (N = 634 Patienten) setzte sich wie folgt zusammen (Abb.5):

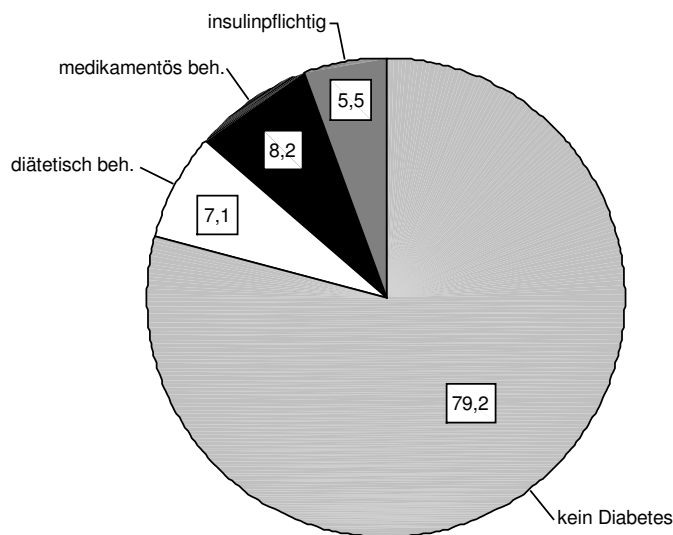


Abbildung 5 Prozentuale Zusammensetzung des Patientenkollektivs

20,8 % der untersuchten Patienten (N = 132) waren Diabetiker, 79,2 % hatten keinen Diabetes (N = 502). Von den Diabetikern wurden 7,1 % diätetisch (N = 45), 8,2 % medikamentös behandelt (N = 52); 5,5 % waren insulinpflichtig (N = 35).

5.1. Risikofaktoren bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Unterscheidet man nur Diabetiker von Nicht-Diabetikern, ergibt sich die Verteilung serologischer, metrisch skalierten Risikofaktoren aus Tabelle 2.

Tabelle 2 Risikofaktoren bei Diabetes

	kein Diabetes		Diabetes		
	N	MW \pm SD ^(*)	N	MW \pm SD	p
Alter (Jahre)	502	59,5 \pm 9,9	132	62,3 \pm 8,7	0.003
Gesamtcholesterin (mg/dL)	450	237,1 \pm 46,7	122	241,7 \pm 50,6	0.346
Triglyzeride (mg/dL)	502	197,4 \pm 126,8	132	252,7 \pm 194,6	0.000
HDL-Cholesterin (mg/dL)	502	45,1 \pm 12,5	132	42,6 \pm 13,6	0.046
LDL-Cholesterin (mg/dL)	502	150,5 \pm 39,3	132	144,0 \pm 40,3	0.095
Lipoprotein (a) (mg/dL)	280	33,6 \pm 46,1	72	23,9 \pm 31,2	0.093
Kreatinin (mg/dL)	502	1,0 \pm 0,9	132	1,0 \pm 0,8	0.930
Fibrinogen (mg/dL)	233	332,9 \pm 125,7	51	359,8 \pm 161,1	0.190

^(*)Werte sind als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben

Mit steigendem Alter stieg im untersuchten Kollektiv das Risiko, an Diabetes zu erkranken, hochsignifikant ($p < 0.01$) an. Diabetiker hatten einen hochsignifikant höheren Plasmaspiegel von Triglyzeriden und einen signifikant niedrigeren Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin als Nicht-Diabetiker. Alle anderen Plasmawerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Subkollektiven.

Rangskalierte kardiovaskuläre Risikofaktoren waren zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern wie folgt verteilt (Tab.3):

Tabelle 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diabetes

		Kein Diabetes		Diabetes		p
		N	Prozent	N	Prozent	
Geschlecht	männlich	404	80,5	93	70,5	0.013
	weiblich	98	19,5	39	29,5	
Familienanamnese	nein	273	54,4	72	54,5	0.526
	ja	229	45,6	60	45,5	
BMI	<25	143	28,5	26	19,7	0.025
	>25	359	71,5	106	80,3	
Arterielle Hypertonie	ja	311	62,0	98	74,2	0.005
	normoton	191	38,0	34	25,8	
Hypercholesterinämie	nein	69	13,7	20	15,2	0.385
	ja	433	86,3	112	84,8	
Rauchen	nein	190	37,8	60	45,5	0.069
	ja	312	62,2	72	54,5	
Niereninsuffizienz	nein	485	96,6	112	84,8	0.000
	ja	17	3,4	20	15,2	
PAVK	nein	431	85,9	93	70,5	0.000
	ja	71	14,1	39	29,5	
Hypertrophie LV	nein	437	87,1	101	76,5	0.003
	ja	65	12,9	31	23,5	
Dilatation LV	nein	460	91,6	111	84,1	0.010
	ja	42	8,4	21	15,9	
LV eingeschränkt	nein	392	78,1	92	69,7	0.030
	ja	110	21,9	40	30,3	
Klappenfehler	nein	427	85,1	98	74,2	0.003
	ja	75	14,9	34	25,8	

Hypertoniker (74,2% vs. 62,0%) waren in einem hochsignifikant größeren Anteil Diabetiker als Nichtdiabetiker. Frauen (29,5% vs. 19,5%) und Adipöse waren zu einem signifikant höheren Anteil Diabetiker als Nichtdiabetiker.

Diabetiker hatten hochsignifikant häufiger (15,2% vs. 3,4%, $p < 0.01$) eine Niereninsuffizienz als Nicht-Diabetiker, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Hypertrophie und eine Dilatation des linken Ventrikels sowie Herzklappenfehler. Sie hatten auch signifikant häufiger eine Funktionseinschränkung des linken Ventrikels.

5.1.2. Risikofaktoren und drei Behandlungsgruppen der Diabetiker

Unterscheidet man Nicht-Diabetiker und die drei Behandlungsgruppen der Diabetiker, ergibt sich die Verteilung metrisch gelisteter kardiovaskulärer Risikofaktoren aus Tabelle 4.

Tabelle 4 kardiovaskuläre Risikofaktoren und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	Kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös beh.		Insulinpflichtig		
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD	p
Alter (Jahre)	502	59,49 ± 0,44	45	62,67 ± 1,32	52	61,48 ± 1,26	35	62,94 ± 1,38	0,028
Gesamtchol. (mg/dL)	450	237,12 ± 2,2	41	239,07 ± 7,65	49	238,65 ± 7,94	32	249,69 ± 7,97	0,549
Triglyzeride (mg/dL)	502	197,44 ± 5,66	45	247,2 ± 18,62	52	265,25 ± 36,01	35	241,29 ± 26,28	0,001
HDL-Chol (mg/dL)	502	45,09 ± 0,56	45	38,11 ± 1,42	52	42,19 ± 1,44	35	48,94 ± 3,22	0,000
LDL-Chol (mg/dL)	502	150,49 ± 1,75	45	140,4 ± 5,71	52	141,27 ± 5,22	35	152,77 ± 7,79	0,163
Lipoprotein-a (mg/dL)	502	33,6 ± 2,76	45	31,38 ± 5,99	52	18,32 ± 5,6	35	20,98 ± 8,16	0,241
Kreatinin (mg/dL)	233	0,96 ± 0,04	26	0,86 ± 0,03	17	0,87 ± 0,03	8	1,25 ± 0,27	0,172
Fibrinogen (mg/dL)	280	332,88 ± 8,23	28	356,35 ± 32,75	30	380,68 ± 41,85	14	326,75 ± 43,93	0,450

Im Vergleich aller vier Gruppen bestätigt sich, dass mit steigendem Alter das Risiko signifikant wächst, an einem insulinpflichtigen Diabetes zu erkranken, ebenso mit einem sinkenden Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin; ein erhöhter Plasmaspiegel der Triglyzeride ist mit einem hochsignifikanten Risiko verbunden, an einem Diabetes zu erkranken, besonders einem medikamentös behandlungsbedürftigen.

Bei der präziseren Unterscheidung mit einer Varianzanalyse zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen Diabetes und steigendem Alter in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten nicht signifikant war. Auch der Plasmaspiegel für Triglyzeride zeigte in der Gruppe der insulinpflichtigen Diabetiker keine signifikante Differenz zu Nicht-Diabetikern. Die Absenkung von HDL-Cholesterin war in der Gruppe der medikamentös behandelten Diabetiker nicht signifikant gegenüber Nicht-Diabetikern.

Rangskalierte kardiovaskuläre Risikofaktoren waren zwischen Nicht-Diabetikern und den drei Behandlungsgruppen von Diabetikern wie folgt verteilt (Tab.5):

Tabelle 5 Risikofaktoren und Behandlungsgruppen von Diabetikern

		Kein Diabetes		Diätetisch behandelt		Medikamentös behandelt		Insulin pflichtig		p
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
Geschlecht	männl.	404	80,5	39	86,7	36	69,2	18	51,4	0.000
	weibl.	98	19,5	6	13,3	16	30,8	17	48,6	
Familienanamnese	nein	273	54,4	24	53,3	26	50,0	22	62,9	0.697
	ja	229	45,6	21	46,7	26	50,0	13	37,1	
BMI	<25	143	28,5	2	4,4	11	21,2	13	37,1	0.002
	>25	359	71,5	43	95,6	41	78,8	22	62,9	
Hypertonie	nein	191	38,0	16	35,6	12	23,1	6	17,1	0.018
	ja	311	62,0	29	64,4	40	76,9	29	82,9	
Hypercholesterinämie	nein	69	13,7	6	13,3	11	21,2	3	8,6	0.376
	ja	433	86,3	39	86,7	41	78,8	32	91,4	
Rauchen	nein	190	37,8	18	40,0	18	34,6	24	68,6	0.004
	ja	312	62,2	27	60,0	34	65,4	11	31,4	
Niereninsuffizienz	nein	485	96,6	39	86,7	46	88,5	27	77,1	0.000
	ja	17	3,4	6	13,3	6	11,5	8	22,9	
PAVK	nein	431	85,9	34	75,6	38	73,1	21	60,0	0.000
	ja	71	14,1	11	24,4	14	26,9	14	40,0	
Hypertrophie LV	nein	437	87,1	35	77,8	37	71,2	29	82,9	0.010
	ja	65	12,9	10	22,2	15	28,8	6	17,1	
Echo LV-Dilatation	nein	460	91,6	34	75,6	48	92,3	29	82,9	0.003
	ja	42	8,4	11	24,4	4	7,7	6	17,1	
LV eingeschränkt	nein	392	78,1	30	66,7	36	69,2	26	74,3	0.194
	ja	110	21,9	15	33,3	16	30,8	9	25,7	
Klappenfehler	nein	427	85,1	33	73,3	38	73,1	27	77,1	0.031
	ja	75	14,9	12	26,7	14	26,9	8	22,9	

Frauen hatten signifikant häufiger einen medikamentös behandelten oder insulinpflichtigen Diabetes als Männer. Adipöse Patienten (BMI > 25) hatten signifikant häufiger einen diätetisch oder medikamentös behandelten Diabetes.

Medikamentös behandelte und insulinpflichtige Diabetiker hatten signifikant häufiger eine Hypertonie als Nicht-Diabetiker. Rauchen zeigte keine eindeutige statistische Beziehung zum Diabetes: Während in ihrer Gesamtheit Raucher mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einen Diabetes hatten, galt dies bei der Untergliederung in die Behandlungsgruppen nur für die insulinpflichtigen Diabetiker. Die signifikante Häufung einer Niereninsuffizienz unter Diabetikern galt besonders für die

insulinpflichtigen. Die weiteren kardiovaskulären Schäden wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypertrophie des linken Ventrikels, Dilatation des linken Ventrikels und Klappenfehler waren in allen Behandlungsgruppen von Diabetikern signifikant häufiger als unter Nicht-Diabetikern.

Bei der Untersuchung der Verteilung von familienanamnestischen Vorbedingungen in Bezug auf die einzelnen Behandlungsgruppen von Diabetikern zeigte sich das Profil aus Tabelle 6.

Tabelle 6 Familienanamnese bei Nicht-Diabetikern und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	Kein Diabetes		Diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		Insulinpflichtig	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
keine familiäre Vorbelastung bekannt	273	54,4	24	53,3	26	50,0	22	62,9
KHK bekannt bei:								
Vater	75	14,9	8	17,8	11	21,2	2	5,7
Mutter	44	8,8	5	11,1	3	5,8	5	14,3
Geschwister	38	7,6	6	13,3	8	15,4	2	5,7
Vater + Mutter	27	5,4	2	4,4	1	1,9	1	2,9
Vater + Geschwister	17	3,4			3	5,8	3	8,6
Mutter + Geschwister	16	3,2						
Vater + Mutter + Geschwister	12	2,4						
Gesamt	502	100,0	45	100,0	52	100,0	35	100,0

Später insulinpflichtige Diabetiker hatten am häufigsten (62,9 %) keine familiäre Vorbelastung. Außerhalb der Gruppe der insulinpflichtigen Diabetiker hatte unter den Familienmitgliedern von Diabetikern am häufigsten der Vater bereits die gleiche Stoffwechselerkrankung.

Die Differenzen zwischen den untersuchten Behandlungsgruppen hatten allerdings keine statistische Signifikanz. ($p = 0.262$).

5.2. klinischer Befund vor PTCA

Im Gesamtkollektiv wurden Befunde nach dem CCS-Score in folgender Verteilung festgestellt (Tab.7):

Tabelle 7 CCS-Score im Gesamtkollektiv

	N	Prozent
stumme Ischämie	58	9,1
leicht	99	15,6
mäßig	179	28,2
schwer	125	19,7
sehr schwer	173	27,3
Gesamt	634	100,0

9,1% der Patienten (N = 58) hatten eine stumme Ischämie, 27,3% (N = 173) eine sehr schwere Ischämie. Aufgeteilt nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigte sich folgende Verteilung (Tab.8):

Tabelle 8 CCS-Score bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	kein Diabetes		Diabetes	
	N	Prozent	N	Prozent
stumme Ischämie	49	9,8	9	6,8
leicht	78	15,5	21	15,9
mäßig	138	27,5	41	31,1
schwer	94	18,7	31	23,5
sehr schwer	143	28,5	30	22,7
Gesamt	502	100,0	132	100,0

Der CCS-Score unterschied sich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant ($p = 0.414$). Aufgeteilt nach den Behandlungsgruppen zeigte sich bei Diabetikern folgendes Profil des CCS-Scores (Tab.9):

Tabelle 9 CCS-Score bei Behandlungsgruppen

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
stumme Ischämie	49	9,8	5	11,1	2	3,8	2	5,7
leicht	78	15,5	5	11,1	9	17,3	7	20,0
mäßig	138	27,5	15	33,3	19	36,5	7	20,0
schwer	94	18,7	10	22,2	12	23,1	9	25,7
sehr schwer	143	28,5	10	22,2	10	19,2	10	28,6
Gesamt	502	100,0	45	100,0	52	100,0	35	100,0

Auch zwischen Nicht-Diabetikern und den drei Behandlungsgruppen der Diabetiker unterschied sich der CCS-Score nicht signifikant.

5.2.1. medikamentöse Behandlung

Die Patienten wurden vor und nach PTCA wie folgt medikamentös behandelt (Tab.10):

Tabelle 10 medikamentöse Behandlung

		kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		Insulinpflichtig		p
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
Beta-Blocker	keine	194	38,6	18	40,0	17	32,7	24	68,6	0.020
	vorher	180	35,9	19	42,2	19	36,5	8	22,9	
	nachher	105	20,9	4	8,9	12	23,1	2	5,7	
	stationär	23	4,6	4	8,9	4	7,7	1	2,9	
Ticlopidin	keine	295	58,8	22	48,9	29	55,8	14	40,0	0.234
	vorher	24	4,8	3	6,7	1	1,9	4	11,4	
	nachher	164	32,7	18	40,0	22	42,3	15	42,9	
	stationär	19	3,8	2	4,4	0	0,0	2	5,7	
ASS	keine	24	4,8	4	8,9	1	1,9	0	0,0	0.111
	vorher	299	59,6	28	62,2	40	76,9	19	54,3	
	nachher	162	32,3	12	26,7	11	21,2	16	45,7	
	stationär	17	3,4	1	2,2	0	0,0	0	0,0	
Nitrate	keine	107	21,3	8	17,8	10	19,2	7	20,0	0.005
	vorher	192	38,2	25	55,6	34	65,4	19	54,3	
	nachher	88	17,5	7	15,6	3	5,8	4	11,4	
	stationär	115	22,9	5	11,1	5	9,6	5	14,3	
CA-Antagonist	keine	287	57,2	32	71,1	33	63,5	18	51,4	0.270
	vorher	131	26,1	11	24,4	15	28,8	12	34,3	
	nachher	67	13,3	2	4,4	4	7,7	5	14,3	
	stationär	17	3,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Fibrate	keine	495	98,6	44	97,8	52	100,0	34	97,1	0.354
	vorher	5	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	nachher	2	0,4	1	2,2	0	0,0	1	2,9	
Statine	keine	187	37,3	17	37,8	25	48,1	17	48,6	0.411
	vorher	109	21,7	11	24,4	14	26,9	3	8,6	
	nachher	189	37,6	16	35,6	12	23,1	14	40,0	
	stationär	17	3,4	1	2,2	1	1,9	1	2,9	
ACE-Hemmer	keine	296	59,0	22	48,9	21	40,4	14	40,0	0.010
	vorher	109	21,7	13	28,9	19	36,5	13	37,1	
	nachher	76	15,1	10	22,2	12	23,1	8	22,9	
	stationär	21	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Am deutlichsten war die signifikante Reduktion einer Therapie mit Beta-Blockern, Nitraten und ACE-Hemmern, besonders in der Gruppe der medikamentös behandelten und insulinpflichtigen Diabetiker nach PTCA.

5.3. Komplikationen nach PTCA

Im weiteren wurde untersucht, in welcher Häufigkeit Komplikationen innerhalb von 7 Tagen und 1 Jahr nach Durchführung einer PTCA festgestellt wurden.

Dazu wurde die Häufigkeit von Komplikationen im kardiovaskulären Gefäßbett und von klinischen Komplikationen wie iAP, apoplektischer Insult, Myokardinfarkt und ihrer Summation im Kriterium MACE untersucht.

Wenn sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subkollektiven fanden, wurde überprüft, ob diese Differenzen eine Abhängigkeit vom Stenting nach PTCA zeigten. Deshalb wurde zunächst die Häufigkeitsverteilung des Stentings in beiden Subkollektiven angegeben (Tab.11):

Tabelle 11 Stenting bei PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	kein Diabetes		Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	p
kein Stent	303	60,4	69	52,3	0.058
Stent	199	39,6	63	47,7	

39,6% der Nicht-Diabetiker und 47,7% der Diabetiker erhielten einen Stent. Die Differenz der Häufigkeitsverteilung zwischen beiden Subkollektiven war nicht signifikant ($p = 0.058$). Stents wurden abhängig vom Charakter des Passagehindernisses in den Coronararterien in unterschiedlicher Zahl implantiert (Tab.12):

Tabelle 12 Anzahl der Stents

	kein Diabetes		Diabetes	
Stents (N)	N	Prozent	N	Prozent
1	184	36,7	58	43,9
2	13	2,6	4	3,0
3			1	0,8
4	1	0,2		
5	1	0,2		

Wenn ein Stent implantiert wurde, erhielt der größte Teil der Patienten (36,7% der Nicht-Diabetiker vs. 43,9% der Diabetiker) jeweils nur einen Stent.

5.3.1. Zeitnahe Komplikationen nach PTCA

Noch in der Klinik wurden zeitnahe Komplikationen nach PTCA in folgender Verteilung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern festgestellt (Tab.13):

Tabelle 13 zeitnahe Komplikationen nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	kein Diabetes		Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	p
keine	425	84,7	116	87,9	0.216
rePTCA < 7d	30	6,0	2	1,5	
Notfall-OP <7d	7	1,4	1	0,8	
failed PTCA	38	7,6	13	9,8	
subakute Stentthrombose	2	0,4			
Revaskualisierung > 7d					
keine	385	76,7	104	78,8	0.143
PTCA	85	16,9	15	11,4	
CABG	32	6,4	13	9,8	

Eine erneute PTCA innerhalb der ersten Woche nach PTCA war bei 6,0% der Nicht-Diabetiker und 1,5% der Diabetiker erforderlich, die PTCA misslang bei 7,6 Prozent der Nicht-Diabetiker und 9,8% der Diabetiker. Eine Revaskualisierung mittels PTCA wurde im Zeitraum > eine Woche nach PTCA bei 16,9% der Nicht-Diabetiker und 11,4% der Diabetiker durchgeführt; eine koronare Bypassoperation bei 6,4% der Nicht-Diabetiker und 9,8% der Diabetiker.

Bezogen auf die Behandlungsgruppen der Diabetiker verteilten sich zeitnahe Komplikationen wie folgt (Tab.14):

Tabelle 14 zeitnahe Komplikationen nach PTCA und Behandlungsgruppen

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
keine	425	84,7	41	91,1	44	84,6	31	88,6	0.727
rePTCA < 7d	30	6,0	1	2,2			1	2,9	
Notfall-OP <7d	7	1,4			1	1,9			
failed PTCA	38	7,6	3	6,7	7	13,5	3	8,6	
subakute Stentthrombose	2	0,4							
Revaskualisierung > 7d									
keine	385	76,7	39	86,7	41	78,8	24	68,6	0.260
PTCA	85	16,9	3	6,7	6	11,5	6	17,1	
CABG	32	6,4	3	6,7	5	9,6	5	14,3	

Eine erneute PTCA innerhalb der ersten Woche nach PTCA war bei 2,2% der diätetisch behandelten und 2,9% der insulinpflichtigen Diabetiker erforderlich, die PTCA misslang bei 6,7% der diätetisch behandelten und 8,6% der insulinpflichtigen Diabetiker. Eine Revaskularisierung mittels PTCA wurde im Zeitraum > eine Woche nach PTCA bei 6,7% der diätetisch behandelten, bei 11,5% der medikamentös behandelten und bei 17,1% der insulinpflichtigen Diabetiker durchgeführt. Eine koronare Bypassoperation wurde im Zeitraum > eine Woche nach PTCA bei 6,7% der diätetisch behandelten, bei 9,6% der medikamentös behandelten und bei 14,3% der insulinpflichtigen Diabetiker durchgeführt.

5.3.2. Spätkomplikationen nach PTCA

Die im weiteren aufgelisteten Spätkomplikationen traten erst mindestens 1 Jahr nach PTCA auf und wurden durch telefonische Befragung von Ärzten, Patienten oder deren Angehörigen ermittelt. Die Spätkomplikationen nach PTCA stellten sich mit folgenden Latenzen (in Tagen) ein (Tab.15):

Tabelle 15 Latenzen der Spätkomplikationen in Tagen

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig	
	Mittelwert	max.	Mittelwert	max.	Mittelwert	max.	Mittelwert	max.
Tod	553	1762	342	342	752	974	730	896
MI	464	1202	.	.	707		912	1430
Insult	610	1551	130	130
iAP	411	1574	758	2198	329	892	540	934
RePTCA	727	2148	826	1832	526	1490	574	768

Die beobachteten Todesfälle nach PTCA ereigneten sich durchschnittlich nach 553 Tagen, Myokardinfarkte nach 464, apoplektischen Insulte nach 610 und Fälle einer instabilen Angina pectoris nach 411 Tagen. Eine erneute PTCA wurde durchschnittlich nach 727 Tagen, am spätesten noch nach 2148 Tagen, also nach fast 6 Jahren durchgeführt.

5.3.2.1. Restenosen nach PTCA

Eine Restenose wurde im Beobachtungszeitraum bei 176 Patienten (27,8%) beobachtet. Aufgegliedert nach den Subkollektiven ergab sich folgende Verteilung (Tab.16):

Tabelle 16 Restenosen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	kein Diabetes		Diabetes		p
	N	Prozent	N	Prozent	
Restenose	137	27,3	39	29,5	0.340

Bei 29,5% der Diabetiker wurde eine Restenose nach PTCA festgestellt, bei 27,3% der Nicht-Diabetiker. Die Differenz war nicht signifikant.

Abhängig vom Stenting zeigte sich folgendes Ergebnis (Tab.17):

Tabelle 17 Restenosen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, abhängig vom Stenting

	kein Diabetes		Diabetes		p
	N	Prozent	N	Prozent	
Ohne Stent	90	29,7	17	24,6	0.347
Mit Stent	47	23,6	22	34,9	0.056

Die Wahrscheinlichkeit einer Restenose nach PTCA war im Subkollektiv der Patienten ohne Stent nicht unterschiedlich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Im Subkollektiv der Patienten mit Stent war bei Diabetikern diese Wahrscheinlichkeit mit einem Trend zur Signifikanz ($p = 0.056$) erhöht

Gliedert man die drei Subkollektive der Diabetiker auf, verschiebt sich die Wahrscheinlichkeit einer Restenose abhängig vom Stenting (Tab.18).

Tabelle 18 Restenosen und Behandlungsgruppen, abhängig vom Stenting

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		p
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	
Ohne Stent	90	29,7	4	16,7	8	28,6	5	29,4	0.604
Mit Stent	47	23,6	4	19,0	9	37,5	9	50,0	0.045

Hier zeigt sich eine höhere Bildung von Restenosen in der Gruppe der medikamentös behandelten und insulinpflichtigen Diabetiker, insbesondere bei den Patienten, die mit einem Stent versorgt wurden.

5.3.2.2. instabile Angina pectoris nach PTCA

Eine iAP wurde im Beobachtungszeitraum bei 70 Patienten (15,5%) beobachtet. Aufgegliedert nach den Subkollektiven ergab sich folgende Verteilung (Tab.19):

Tabelle 19 iAP bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting

	kein Diabetes			Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	P	
iAP (allgemein)	50	13,8	20	22,5	0.035	
Ohne Stent	36	16,7	12	27,9	0.068	
Mit Stent	14	9,6	8	17,4	0.120	

Bei 22,5% der Diabetiker wurde eine iAP nach PTCA festgestellt, gegenüber 13,8% der Nicht-Diabetiker. Diese Differenz war signifikant ($p = 0.035$).

Die Wahrscheinlichkeit einer iAP nach PTCA war im Subkollektiv der Patienten ohne Stent mit einem Trend zur Signifikanz ($p = 0.068$) bei Diabetikern erhöht. Im Subkollektiv der Patienten mit Stent war eine solche Differenz nicht nachweisbar.

Gliedert man die drei Subkollektive der Diabetiker auf, verschiebt sich die relative Wahrscheinlichkeit einer iAP (Tab.20).

Tabelle 20 iAP und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
iAP	50	13,8	7	23,3	9	26,5	4	16,0	0.150

Die Wahrscheinlichkeit einer instabilen Angina pectoris war besonders bei medikamentös behandelten Diabetikern gegenüber den restlichen Subkollektiven erhöht.

5.3.2.3. apoplektischer Insult nach PTCA

Ein apoplektischer Insult ereignete sich im Beobachtungszeitraum bei 6 Patienten (1,1%). Aufgegliedert nach den Subkollektiven ergab sich folgende Verteilung (Tab.21):

Tabelle 21 apoplektischer Insult bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting

	kein Diabetes		Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	P
Insult (allgemein)	4	1,0	2	1,9	0.350
Ohne Stent	3	1,2	1	2,0	0.535
Mit Stent	1	0,6	1	1,8	0.422

Bei 1,9% der Diabetiker ereignete sich im Beobachtungszeitraum ein Schlaganfall nach PTCA, bei 1,0% der Nicht-Diabetiker. Die Differenz war nicht signifikant.

Auch beim Vergleich der Subkollektive mit und ohne Stenting fanden sich keine signifikanten Differenzen.

Gliedert man die drei Subkollektive der Diabetiker auf, verschiebt sich die relative Wahrscheinlichkeit eines apoplektischen Insults (Tab.22).

Tabelle 22 apoplektischer Insult und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
Insult	4	1,0	1	2,9	0	0,0	1	3,2	0.430

Die Wahrscheinlichkeit eines apoplektischen Insults war besonders bei insulinpflichtigen Diabetikern gegenüber den restlichen Subkollektiven erhöht.

5.3.2.4. Myokardinfarkt nach PTCA

Ein Myokardinfarkt nach PTCA ereignete sich im Beobachtungszeitraum bei 3,1% der Patienten (N = 16).

Aufgegliedert nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern ergab sich folgende Verteilung (Tab.23):

Tabelle 23 Myokardinfarkt bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting

	kein Diabetes		Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	P
Myokardinfarkt (allgemein)	13	3,1	3	2,8	0.589
Ohne Stent	8	3,3	0	0,0	0.213
Mit Stent	5	2,9	3	5,5	0.293

2,8% (N = 3) der Diabetiker erlitten im Beobachtungszeitraum einen Infarkt nach PTCA gegenüber 3,1% der Nicht-Diabetiker. Die Differenz war nicht signifikant.

Auch beim Vergleich der Subkollektive mit und ohne Stenting fanden sich keine signifikanten Differenzen.

Gliedert man die drei Subkollektive der Diabetiker auf, verschiebt sich die relative Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts (Tab.24).

Tabelle 24 Myokardinfarkt und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
Myokardinfarkt	13	3,1	0	0,0	2	4,9	1	3,2	0.673

Ein Myokardinfarkt ereignete sich am häufigsten in der Gruppe der medikamentös behandelten Diabetiker.

5.3.2.5. MACE nach PTCA

Ein Major adverse cardiovascular event (MACE) als Summation aus iAP, apoplektischem Insult und Myokardinfarkt ereignete sich im Gesamtkollektiv nach PTCA bei 17,0% (N = 89) der Patienten.

Abhängig vom Stenting zeigte sich folgendes Ergebnis (Tab.25):

Tabelle 25 MACE bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting

	kein Diabetes			Diabetes	
	N	Prozent	N	Prozent	P
MACE (allgemein)	65	15,5	24	22,6	0.057
Ohne Stent	45	18,5	13	25,5	0.172
Mit Stent	20	11,4	11	20,0	0.082

Ein MACE ereignete sich bei 22,6% der Diabetiker nach PTCA gegenüber 15,5% der Nicht-Diabetiker. Die Differenz lag bei der Überprüfung im Chi-Quadrat-Test knapp unter dem Signifikanzniveau ($p = 0.057$). Abhängig vom Stenting war die erhöhte Rate von MACE nur noch bei Diabetikern ohne Stent nachweisbar.

Gliedert man die drei Subkollektive der Diabetiker auf, verschiebt sich die Wahrscheinlichkeit eines MACE (Tab.26).

Tabelle 26 MACE und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
MACE	65	15,5	8	23,5	10	24,4	6	19,4	0.334

Medikamentös behandelte Diabetiker erlitten im Beobachtungszeitraum mit 24,4% am häufigsten einen MACE nach PTCA. Die Differenzen der Wahrscheinlichkeit eines MACE zwischen den Behandlungsgruppen waren allerdings nicht signifikant.

5.3.2.6. Todesfälle nach PTCA

Im Gesamtkollektiv verstarben im Beobachtungszeitraum 30 Patienten (4,7%) nach PTCA. Aufgegliedert nach Diabetikern und Nicht-Diabetikern ergab sich folgende Verteilung (Tab.27):

Tabelle 27 Todesfälle nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	kein Diabetes			Diabetes		
	N	Prozent	N	Prozent	p	
Tod (allgemein)	19	3,8	11	8,3	0.030	
Ohne Stent	11	3,6	6	8,7	0.074	
Mit Stent	8	4,0	5	7,9	0.177	

8,3% der Patienten mit Diabetes gegenüber 3,8% der Nicht-Diabetiker verstarben im Beobachtungszeitraum nach PTCA. Diese Differenz war bei Überprüfung im Chi-Quadrat Test signifikant ($p = 0.030$).

Abhängig vom Stenting war keine signifikante Differenz der Todesraten feststellbar

Gliedert man die drei Subkollektive von Behandlungsgruppen der Diabetiker auf, verschiebt sich die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalls (Tab.28).

Tabelle 28 Todesfälle und Behandlungsgruppen der Diabetiker

	kein Diabetes		diätetisch behandelt		medikamentös behandelt		insulinpflichtig		
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	p
Tod	19	3,8	0	0,0	6	11,5	5	14,3	0.001

Keiner der diätetisch behandelten Diabetiker verstarb nach PTCA im Beobachtungszeitraum, 11,5% der medikamentös behandelten und 14,3% der insulinpflichtigen Diabetiker. Die höhere Todeswahrscheinlichkeit bei medikamentös behandelten ($p = 0.029$) und insulinpflichtigen Diabetikern ($p = 0.001$) war signifikant.

5.4. Überlebenswahrscheinlichkeit nach PTCA (Kaplan-Meier)

Am Ende wurde noch das Verhältnis der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit der Verfahren nach Kaplan-Meier und Log-Rank Test bestimmt.

Für diese Analyse wurden allein die bekannten Überlebenszeiten der 30 im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten verwendet.

In Abbildung 6 kann man deutlich die unterschiedlichen Überlebensraten nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern erkennen.

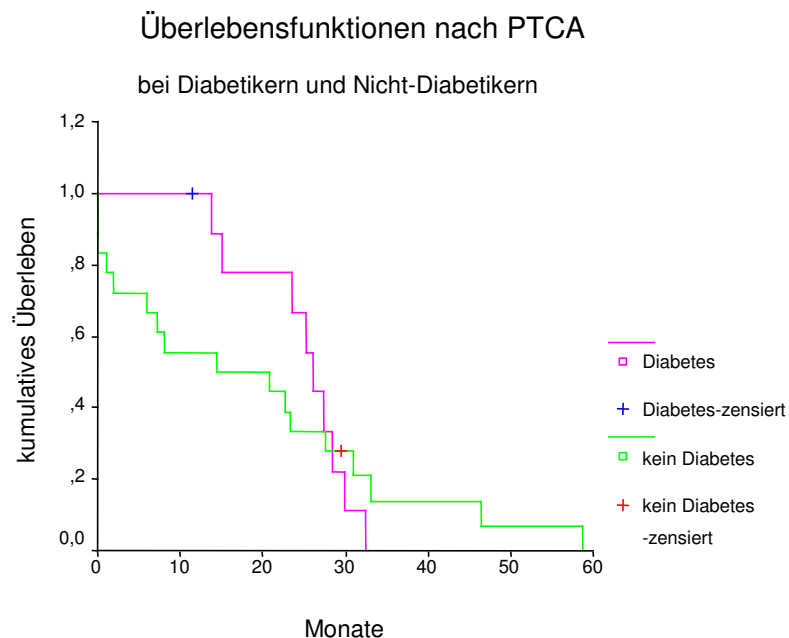


Abbildung 6 Überleben bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Bei der Bestimmung des mittleren Überlebens fanden sich die Ergebnisse aus Tabelle 29.

Tabelle 29 Mittleres Überleben bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern

	Mittleres Überleben (Monate)	Standardfehler	p
Diabetiker	19,1	4,3	0.844
Nicht-Diabetiker	24,6	2,1	

Diabetiker überlebten nach PTCA im Durchschnitt 19,1 Monate gegenüber 24,6 Monaten bei Nicht-Diabetikern. Die Differenz war bei Überprüfung im Log-Rank Test nicht signifikant. Auch bei einer Aufgliederung der Überlebenszeiten nach den

Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikante Differenzen der Überlebenswahrscheinlichkeit.

5.4.1. Überlebenswahrscheinlichkeit nach PTCA mit und ohne Stenting

Im weiteren wurde überprüft, ob sich unterschiedliche Überlebensraten nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern abhängig vom Stenting fanden (Abb.7).

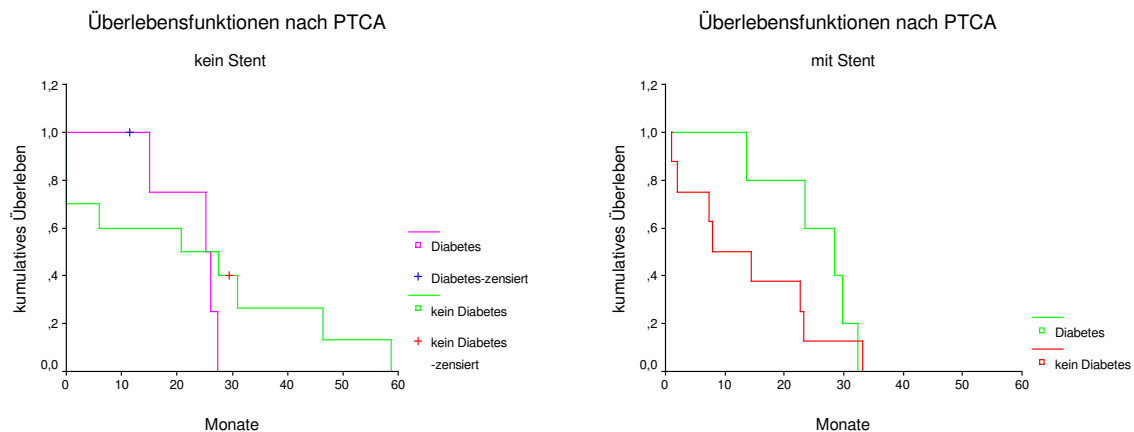


Abbildung 7 Überleben bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit vom Stenting

Man kann deutlich an beiden Graphiken die Angleichung der Todesraten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern in dem Subkollektiv erkennen, in dem bei PTCA ein Stent implantiert wurde.

5.4.2. Überlebenswahrscheinlichkeit bei Diabetikern mit und ohne Stenting

Im weiteren wurde überprüft, ob sich unterschiedliche Überlebensraten nach PTCA alleine bei Diabetikern abhängig vom Stenting fanden (Abb.8).

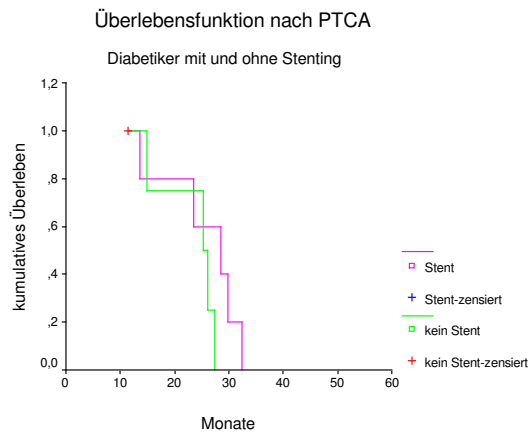


Abbildung 8 Überleben bei Diabetikern in Abhängigkeit vom Stenting

Bei der Bestimmung des mittleren Überlebens fanden sich die Ergebnisse aus Tabelle 30.

Tabelle 30 Mittleres Überleben bei Diabetikern mit und ohne Stenting

	Mittleres Überleben (Monate)	Standardfehler	p
Ohne Stent	23,4	2,9	0.215
Mit Stent	25,6	3,3	

Diabetiker mit Stenting überlebten nach PTCA im Durchschnitt 25,6 Monate gegenüber 23,4 Monaten ohne Stenting. Die Differenz war bei Überprüfung im Log-Rank Test nicht signifikant. Auch bei einer Aufgliederung der Überlebenszeiten nach den Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikante Differenzen der Überlebenswahrscheinlichkeit.

5.5. Resümee der statistisch signifikanten Ergebnisse

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden folgende statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern einerseits und zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen von Diabetikern andererseits festgestellt:

5.5.1. Risikofaktoren der Atherosklerose und Diabetes

Diabetiker hatten einen hochsignifikant höheren Plasmaspiegel von Triglyzeriden und einen signifikant niedrigeren Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin als Nicht-Diabetiker. Diabetiker waren signifikant häufiger adipös als Nicht-Diabetiker und häufiger Hypertoniker; sie hatten häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels sowie Herzklappenfehler; bei ihnen wurde auch häufiger eine Hypertrophie wie auch eine Dilatation des linken Ventrikels festgestellt.

5.5.2. Komplikationen nach PTCA und Diabetes

Diabetiker erlitten häufiger als Nicht-Diabetiker eine iAP nach PTCA ($p = 0.035$), besonders medikamentös behandelte Diabetiker ($p = 0.065$).

Sie erlitten auch häufiger einen MACE als Nicht-Diabetiker.

Die Todesrate nach PTCA war im Chi-Quadrat-Test unter Diabetikern signifikant erhöht, besonders unter medikamentös behandelten ($p = 0.029$) und insulinpflichtigen Diabetikern ($p = 0.020$).

5.5.3. Komplikationen nach PTCA und Diabetes, mit und ohne Stenting

Diabetikern mit Stent hatten mit einem Trend zur Signifikanz ($p = 0.056$) ein höheres Risiko einer Restenose als Nicht-Diabetiker.

Diabetiker ohne Stent hatten mit einem Trend zur Signifikanz ($p = 0.068$) ein höheres Risiko einer iAP als Nicht-Diabetiker. Diabetiker ohne Stent hatten ein höheres Todesrisiko ($p = 0.074$) als Nicht-Diabetiker.

6. Diskussion

In Deutschland erleiden jährlich ca. 27.000 Diabetiker einen Myokardinfarkt (Liebl et al., 2001). Lange war die koronare Bypassoperation neben Medikamenten die einzige Behandlungsoption bei einer koronaren Mehrgefäßerkrankung. Seit der Einführung der PTCA im Jahre 1977 und von Stents in den 90er Jahren ist eine interventionelle Versorgung von Koronarstenosen zunehmend möglich (Poyen et al., 2003). So konnte die Indikationsstellung mit Verbesserung der verwendeten Materialien und Techniken in letzter Zeit immer weiter ausgeweitet werden. Bei jeder PTCA sind aber die Vorteile dieses Verfahrens gegen ihre Risiken abzuwägen. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb besonderes Gewicht auf die Analyse von Komplikationen nach PTCA, d.h. der Rate von Restenose, iAP, apoplektischem Insult, Myokardinfarkt und Tod gelegt.

6.1. Methodologische Vorbemerkungen

Das retrospektive Studiendesign der vorliegenden Studie ist mit Einschränkungen verbunden, wenn die Ausgangsbefunde von kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Follow-up nach Durchführung einer PTCA verglichen werden sollen:

Die Bewertung der hier interessierenden Komplikationen erfordert langfristig angelegte Nachkontrollen, da die Patienten nach der Durchführung einer PTCA nur kurz in der Klinik bleiben. Deshalb wurden Nahbeobachtungsdaten durch telefonische Nachfragen erhoben. Diese Erhebungsmethode ist sehr von der Erreichbarkeit bzw. Compliance der Patienten abhängig. Vor allem bei der Berechnung der Überlebensraten war der Umstand erschwerend, dass in der vorliegenden Studie als Endpunkt der globalen Komplikation „Ableben des Patienten“ die Datenerhebung auf den Zeitraum direkt nach dem Eingriff bis zum Sommer 1999 oder das Ende der telefonischen Befragung mindestens ein Jahr nach dem letzten Eingriff am Universitätsklinikum beschränkt war. Somit war die tatsächliche Überlebenszeit von nur 30 Patienten festgehalten. Diese geringe Zahl von Todesfällen erklärt sich aus der kurzen Beobachtungszeit, die ihrerseits den Vergleich mit längerfristig angelegten Studien erschwert. Aus dem gleichen Grund muss man auch die Validität der gefundenen statistischen Zusammenhänge relativieren.

6.2. Komplikationen nach PTCA

Im folgenden sollen die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Komplikationen Restenose, iAP, apoplektischer Insult, Myokardinfarkt und Tod mit den Resultaten aus der Literatur verglichen werden.

6.2.1. Restenosen nach PTCA

Das erhöhte Risiko von Restenosen bei diabetischen Patienten ist wegen der fast obligaten Atherosklerose bei solchen Patienten schon lange bekannt (Rensing et al., 1993; Stein et al., 1995; van Belle et al., 1997). Die Ergebnisse von bisher durchgeführten Studien zur Restenoserate nach PTCA sind allerdings nicht einheitlich (Kastrati et al., 2006; Kastrati et al., 2001; Kastrati et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit wurde eine signifikant erhöhte Rate von Restenosen bei Diabetikern festgestellt, insbesondere bei insulinpflichtigen Diabetikern. Dieses Ergebnis wird durch viele andere Studien bestätigt. Carrozza et al. (1993) stellten bei 220 konsekutiven Patienten nach PTCA mit Stenting mit 55% eine signifikant höhere Restenoserate unter diabetischen Patienten gegenüber Nicht-Diabetikern (20%) fest. Van Belle et al. (1997) fanden in einem Kollektiv aus 600 Patienten nach PTCA ohne Stent eine zweifach erhöhte Restenoserate bei diabetischen Patienten (63% vs 36%, $p = 0.002$).

Auf der Suche nach Faktoren, an denen man die Wahrscheinlichkeit einer Restenose nach PTCA bestimmen kann, führten Kastrati et al. (1997) sechs Monate nach PTCA an 1.084 Patienten mit 1.399 koronaren Läsionen angiographische Nachuntersuchungen durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mit dem Vorliegen eines Diabetes, der Implantation von mehreren Stents und einem verbleibenden minimalen Gefäßdurchmesser die Wahrscheinlichkeit von Restenosen signifikant steigt.

Tolg et al. (2000) führten an 140 Patienten mit Myokardinfarkt oder iAP eine Angiographie 10 Tage nach PTCA durch. Ihre Studie bestätigt, dass Diabetes, Hypertonie und ein verbleibender minimaler Gefäßdurchmesser nach PTCA die Wahrscheinlichkeit eines negativen klinischen Outcomes steigert. Sie finden allerdings eine inverse Korrelation zwischen Stenting und Komplikationen nach PTCA.

Bei ihrer Untersuchung von 388 Patienten sechs Monate nach PTCA fanden Johansen et al. (2001) folgende Prognosefaktoren einer Restenose nach PTCA: Diabetes, männliches Geschlecht sowie ein niedriger Plasmaspiegel von HDL-

Cholesterin und Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (t-BARS). Diese t-BARS werden deshalb von den Autoren als mögliche Marker für die Entwicklung einer Restenose diskutiert. Im ROSETTA-Register wurde der klinische Verlauf bei je 90 Diabetikern mit und ohne Stenting nach PTCA verglichen (Huynh et al., 2001). Hierbei konnten keine Unterschiede bezüglich Tod durch Myokardinfarkt, iAP, Myokardinfarkt, Notwendigkeit einer erneuten PTCA oder einer Bypass-Operation festgestellt werden. Zudem fanden Müller et al. (2002), dass der Einsatz des intravasalen Ultraschalls bei der PTCA, wahrscheinlich wegen der so ermöglichten besseren Platzierung eines Stents, die Langzeitergebnisse nach PTCA auch bei Diabetikern verbessern kann.

Ausgehend von einer Rate von In-Stent-Restenosen bei Diabetikern von 24-55% gegenüber 17-28% bei Nicht-Diabetikern untersuchten Cin et al. (2006) die Konsequenzen einer PTCA oder Bypassoperation bei 165 Diabetikern. Sie finden im Follow-up eine signifikant geringere Rate von MACE bei Diabetikern nach CABG gegenüber PTCA. Gerade bei Diabetikern werden deshalb mit Medikamenten beschichtete Stents (drug eluting stents) empfohlen (Grube et al., 2008; Warzee et al., 2004a; Warzee et al., 2004b).

Die pathomechanische Genese einer Restenose ist noch nicht geklärt. Am wahrscheinlichsten ist ein Zusammenspiel einer Entzündungsreaktion nach PTCA und einer verstärkten Intimaproliferation des Endothels, das eine erneute Verengung des therapierten Gefäßabschnittes bewirkt (Kim et al., 2005). Möglicherweise kann dieser Prozess durch veränderte Mikrothrombosen bei Diabetikern heftiger verlaufen (Arora und Rai, 2008). Bei einer solchen Intimahyperplasie spielt Angiotensin II als Induktor von Wachstumsfaktoren eine prominente Rolle. Eine Untersuchung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einem entsprechenden Genpolymorphismus unter Diabetikern und einer erhöhten Restenoserate blieb aber ohne signifikantes Ergebnis (Guner et al., 2005).

Medikamente-freisetzende Stents (drug-eluting stents) können den Therapieerfolg einer PTCA gerade bei Hochrisikopatienten wie Diabetikern verbessern. Solche Stents sind mit Wirkstoffen beschichtet, die gezielt das Zellwachstum hemmen. Der Stent gibt den Wirkstoff nach der Stentimplantation in den ersten Wochen langsam an das umliegende Gewebe ab. Dadurch wird die unkontrollierte Zellvermehrung und damit die Wiederverengung bzw. der Wiederverschluss des Gefäßes verhindert. Am längsten sind die Sirolimus-freisetzenden Stents in Gebrauch, zusammen mit

anderen antiproliferativen und entzündungshemmenden Substanzen wie Tacrolimus, Everolimus, ABT-578, Biolimus und Paclitaxel (Silber, 2004). In neueren Vergleichsstudien wird die Wirksamkeit der Sirolimus-eluting Stents weitgehend bestätigt (Baumgart et al., 2007; Kim et al., 2008; Nishio et al., 2009).

6.2.2. klinische Komplikationen nach PTCA

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung erlitten Diabetiker, besonders medikamentös behandelte, häufiger als Nicht-Diabetiker eine instabile Angina pectoris (iAP) nach PTCA. Sie erlitten auch häufiger einen Major adverse cardiovascular event (MACE) als Nicht-Diabetiker.

Die Todesrate nach PTCA war in der vorliegenden Untersuchung unter Diabetikern signifikant erhöht, besonders unter medikamentös behandelten und Insulinpflichtigen. Bei einer Eingrenzung auf die Patienten, die nach PTCA einen Stent erhielten, egalisierte sich allerdings die Todesrate zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

In einer Follow-up Studie über 12 Jahre an 748 japanischen Patienten mit PTCA stellten Kasai et al. (2008) eine Todesrate von 15,8% gegenüber 9,1% bei Nicht-Diabetikern fest ($p = 0.013$).

Bei ihrer Verlaufskontrolle von 100 Diabetikern über ein Jahr, von denen 49 nur eine PTCA erhielten und 51 Patienten, denen zusätzlich ein Stent implantiert wurde, konnten Mehilli et al. (2002) bei einer allgemein hohen Restenoserate in keinem der beiden Kollektive eine höhere Überlebensrate feststellen.

Am Datenmaterial des Schwabinger Registers für Herzinfarktpatienten von 1999-2001 konnten Schnell et al. (2004) dagegen nachweisen, dass mit der Anwendung der entwickelten Therapieformen bei Myokardinfarkt bei Diabetikern, i.e. der Durchführung von PTCA und Stenting, sich die Todesraten denen von Nicht-Diabetikern angleichen. Ähnliches wird von Tarantini et al. (2004) bei der Analyse der Überlebensraten von 41 Patienten mit Myokardinfarkt berichtet, die eine PTCA erhielten.

In der Untersuchung des klinischen Verlaufs bei 1.829 randomisierten Patienten mit Mehrgefäßerkrankung, die mit einer PTCA oder einem koronaren Bypass therapiert wurden, fand sich nach 10 Jahren hinsichtlich der Überlebensrate allein in der

Gruppe der medikamentös behandelten Diabetiker ein Vorteil des koronaren Bypass gegenüber der PTCA (Murphy, 2007).

Neben der Revaskularisierung durch PTCA ist die medikamentöse thrombolytische Therapie, vor allem bei Myokardinfarkten mit ST-Hebung von großer Wichtigkeit (Tamis-Holland et al., 2004 ; Tarantini et al., 2004).

6.3. Ausblick

Die Koronare Herzerkrankung ist die Todesursache Nummer 1 in unserer westlichen Gesellschaft. Fortschritte bei der Erforschung der Ursachen und der Pathogenese haben mittlerweile viele Möglichkeiten geschaffen, der Entwicklung von KHK vorzubeugen oder ihre Auswirkungen zu verhindern. Am wichtigsten sind zunächst gezielte Veränderungen des Lebensstils, besonders der Ernährungsgewohnheiten der Patienten sowie medikamentöse Maßnahmen wie eine Statintherapie, die zu einer Verbesserung der Prognose von KHK-Patienten und Diabetes mellitus führten (Girndt, 1998; Violi et al., 2002). Aber auch in der Ära der invasiven Therapie besteht bei Diabetikern nach Myokardinfarkt eine vergleichsweise höhere Mortalität (Hansen et al., 2007). Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Sinne der MACE-Kriterien sollten weitere Verfahren zur Erhaltung funktionsfähigen Myokards entwickelt werden (Hochman et al., 2006). Dazu zählt auch die Entwicklung verschiedener Stents, wie z.B. bioabsorbierbarer Stents (aus Magnesium), durch welche die elastische Rückstellkräfte in der durch PTCA aufgedehnten Gefäßwand für ausreichende Zeit zurückgedrängt werden könnten, bei gleichzeitiger Vermeidung einer durch den Stentkontakt verursachten zellulären Wucherung in der Gefäßintima (Colombo und Sharp, 2009; Serruys et al., 2009).

7. Literaturverzeichnis

1. Alpert, J.S., Thygesen, K., Antman, E., Bassand, J.P. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 36(3): 959-969.
2. Amos, A.F., Mc Carty, D.J., Zimmet, P. (1997) The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 14(5): 1-85.
3. Arora, R.R., Rai, F. (2008) Antiplatelet Intervention in Acute Coronary Syndrome. *Am J Ther.* 3(1): 12-17.
4. Baumgart, D., Klauss, V., Baer, F., Hartmann, F., Drexler, H., Motz, W., Klues, H., Hofmann, S., Volker, W., Pfannebecker, T., Stoll, H.P., Nickenig, G. (2007) One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 50(17): 1627-1634.
5. Beaglehole, R. (2004) The World Health Report. World Health Organization. Geneva. 1-168.
6. Beckman, J.A., Creager, M.A., Libby, P. (2002) Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama.* 287(19): 2570-2581.
7. Bruckenberg, E. (2001) Linksherzkatheter-Untersuchungen und PTCA. Krankenhausausschuß. Düsseldorf. 1-37.
8. Carrozza, J.P., Jr., Kuntz, R.E., Fishman, R.F., Baim, D.S. (1993) Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 118(5): 344-349.
9. Castelli, W.P. (1998) The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 82(10): 60-65.
10. Cin, V.G., Pekdemir, H., Akkus, M.N., Camsari, A., Doven, O., Yenihan, S. (2006) Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis in diabetics: A matched comparison of 6 months' outcome with conventional balloon angioplasty. *Angiology.* 57(4): 445-452.
11. Colombo, A., Sharp, A.S. (2009) The bioabsorbable stent as a virtual prosthesis. *Lancet.* 373(9667): 869-870.
12. Colucci, W.S. (1997) Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 80(11): 15-25.
13. Colwell, J.A., Nair, R.M., Halushka, P.V., Rogers, C., Whetsell, A., Sagel, J. (1979) Platelet adhesion and aggregation in diabetes mellitus. *Metabolism.* 28(4): 394-400.

14. Danzi, G.B., Capuano, C., Sesana, M., Predolini, S., Baglini, R. (2003) Nonionic low-osmolar contrast media have no impact on major adverse cardiac events in patients undergoing coronary stenting with appropriate antiplatelet therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 60(4): 477-482.
15. De Vriese, A.S., Stoenoiu, M.S., Elger, M., Devuyst, O., Vanholder, R., Kriz, W., Lameire, N.H. (2001) Diabetes-induced microvascular dysfunction in the hydronephrotic kidney: role of nitric oxide. *Kidney Int.* 60(1): 202-210.
16. Dörffler-Melly, J., Koopman, M.M., Prins, M.H., Buller, H.R. (2005) Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 5(1): 20-71.
17. Erdmann, E. (2006) Chronische Herzinsuffizienz. In: Erdmann E. (Hrsg.). *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße.* Heidelberg. Springer. 217-336.
18. Feher, M.D. (2004) Diabetes: preventing coronary heart disease in a high risk group. *Heart.* 90(4): 18-21.
19. Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., Davi, G. (2004) Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2(8): 1282-1291.
20. Filippi, C., Von Herrath, M. (2005) How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol.* 233(2): 125-132.
21. Fredersdorf, S., Thumann, C., Ulucan, C., Griesse, D.P., Luchner, A., Riegger, G.A., Kromer, E.P., Weil, J. (2004) Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Pathol.* 13(1): 11-19.
22. Gidlof, A., Lewis, D.H., Hammersen, F. (1988) Fine structure of the human skeletal muscle capillary. A morphometric analysis. *Int J Microcirc Clin Exp.* 7(1): 43-66.
23. Girndt, J.: (1998) *Herz und Kreislauferkrankungen durch Arteriosklerose.* Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 1-406.
24. Göke, B., Parhofer, K., Otto, C.: (2002) *Diabetes mellitus.* 1. Auflage. München. Urban & Fischer. 1-312.
25. Greten, H. (Hrsg.). (2005) *Innere Medizin. Verstehen - Lernen- Anwenden. Nephrologie.* 12. Auflage. Stuttgart. Thieme. 197-227.
26. Grube, E., Sievert, H., Hauptmann, K.E., Mueller, R., Gerckens, U., Buellesfeld, L., Ako, J., Shimohama, T., Costa, M., Fitzgerald, P. (2008) Novel drug eluting stent system for customised treatment of coronary lesions: CUSTOM I feasibility trial 24 month results. *EuroIntervention.* 4(1): 71-76.

27. Grüntzig, A.R., Senning, A., Siegenthaler, W.E. (1979) Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 301(2): 61-68.
28. Gryglewski, R.J. (1995) Endothelial nitric oxide, prostacyclin (PGI₂) and tissue plasminogen activator (t-PA): alliance or neutrality? *Pol J Pharmacol.* 47(5): 467-472.
29. Guneri, S., Baris, N., Aytekin, D., Akdeniz, B., Pekel, N., Bozdemir, V. (2005) The relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease, and stent restenosis: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors in stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Int Heart J.* 46(5): 889-897.
30. Haffner, S.M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M. (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 339(4): 229-234.
31. Hagan, P.G., Nienaber, C.A., Isselbacher, E.M., Bruckman, D., Karavite, D.J., Russman, P.L., Evangelista, A., Fattori, R., Suzuki, T., Oh, J.K., Moore, A.G., Malouf, J.F., Pape, L.A., Gaca, C., Sechtem, U., Lenferink, S., Deutsch, H.J., Diedrichs, H., Marcos Y Robles, J., Llovet, A., Gilon, D., Das, S.K., Armstrong, W.F., Deeb, G.M., Eagle, K.A. (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama.* 283(7): 897-903.
32. Hahn, J.M. (2000) Periphere arterielle Verschlusskrankheit. In: Hahn J.M. (Hrsg.). *Checkliste Innere Medizin.* Stuttgart. Thieme. 312-313.
33. Hamon, M., Bauters, C., Mcfadden, E.P., Wernert, N., Lablanche, J.M., Dupuis, B., Bertrand, M.E. (1995) Restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J.* 16 Suppl I(33-48).
34. Hansen, H.H., Joensen, A.M., Riahi, S., Malczynski, J., Molenberg, D., Ravkilde, J. (2007) Short and long-term outcome in diabetic patients with acute myocardial infarction in the invasive era. *Scand Cardiovasc J.* 41(1): 19-24.
35. Hochman, J.S., Lamas, G.A., Buller, C.E., Dzavik, V., Reynolds, H.R., Abramsky, S.J., Forman, S., Ruzyllo, W., Maggioni, A.P., White, H., Sadowski, Z., Carvalho, A.C., Rankin, J.M., Renkin, J.P., Steg, P.G., Mascette, A.M., Sopko, G., Pfisterer, M.E., Leor, J., Fridrich, V., Mark, D.B., Knatterud, G.L. (2006) Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 355(23): 2395-2407.
36. Hu, H., Li, N., Yngen, M., Ostenson, C.G., Wallen, N.H., Hjemdahl, P. (2004) Enhanced leukocyte-platelet cross-talk in Type 1 diabetes mellitus: relationship to microangiopathy. *J Thromb Haemost.* 2(1): 58-64.
37. Hüsler, J., Zimmermann, H.: (2006) *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte.* 4., erw. Auflage. Bern, Göttingen, Toronto. Verlag Hans Huber. 1-326.

38. Huynh, T., Eisenberg, M.J., Deligonul, U., Tsang, J., Okrainec, K., Schechter, D., Lefkovits, J., Mak, K.H., Brown, D.L., Brieger, D. (2001) Coronary stenting in diabetic patients: Results from the ROSETTA registry. *Am Heart J.* 142(6): 960-964.
39. Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H.Y., Kakimoto, M., Imamura, M., Aoki, T., Etoh, T., Hashimoto, T., Naruse, M., Sano, H., Utsumi, H., Nawata, H. (2000) High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 49(11): 1939-1945.
40. Inoguchi, T., Nawata, H. (2005) NAD(P)H oxidase activation: a potential target mechanism for diabetic vascular complications, progressive beta-cell dysfunction and metabolic syndrome. *Curr Drug Targets.* 6(4): 495-501.
41. Isselbacher, K.J., Schmailzl, K.J.G. (1995) *Harrisons Innere Medizin.* In: G. S.K.J. (Hrsg.). New York, Mailand. McGraw-Hill. 1-1129.
42. Johansen, O., Abdelnoor, M., Brekke, M., Seljeflot, I., Hostmark, A.T., Arnesen, H. (2001) Predictors of restenosis after coronary angioplasty. A study on demographic and metabolic variables. *Scand Cardiovasc J.* 35(2): 86-91.
43. Judkins, M.P. (1967) Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology.* 89(5): 815-824.
44. Kannel, W.B. (2000) Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 85(2): 251-255.
45. Kannel, W.B., Dawber, T.R., Kagan, A., Revotskie, N., Stokes, J., 3rd. (1961) Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 55(1): 33-50.
46. Kannel, W.B., Dawber, T.R., Thomas, H.E., Jr., Mcnamara, P.M. (1965) Comparison of Serum Lipids in the Prediction of Coronary Heart Disease. Framingham Study Indicates That Cholesterol Level and Blood Pressure Are Major Factors in Coronary Heart Disease; Effect of Obesity and Cigarette Smoking Also Noted. *R I Med J.* 48(1): 243-250.
47. Kasai, T., Miyauchi, K., Kajimoto, K., Kubota, N., Kurata, T., Daida, H. (2008) Influence of diabetes on >10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 23(3): 149-154.
48. Kastrati, A., Dibra, A., Mehilli, J., Mayer, S., Pinieck, S., Pache, J., Dirschinger, J., Schomig, A. (2006) Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 113(19): 2293-2300.
49. Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Pache, J., Ulm, K., Schuhlen, H., Seyfarth, M., Schmitt, C., Blasini, R., Neumann, F.J., Schomig, A. (2001) Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol.* 87(1): 34-39.

50. Kastrati, A., Schomig, A., Elezi, S., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H., Neumann, F.J. (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 30(6): 1428-1436.
51. Keller, H.: (1991a) Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Analyse, Befund, Interpretation. Stuttgart. Thieme. 1-499.
52. Keller, H. (1991b) Lipide und Lipoproteine. In: (Hrsg.). Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Analyse, Befund, Interpretation. Stuttgart. Thieme. 294-298.
53. Keller, H. (1991c) Proteine. In: Keller H. (Hrsg.). Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Analyse, Befund, Interpretation. Stuttgart. Thieme. 260-262.
54. Kim, J.S., Lee, B.H., Ko, Y.G., Choi, D., Jang, Y., Min, P.K., Yoon, Y.W., Hong, B.K., Kwon, H.M., Ahn, M.S., Lee, S.H., Yoon, J.H., Lee, B.K., Kim, B.O., Kim, B.K., Oh, S.J., Jeon, D.W., Yang, J.Y., Cho, J.R., Jung, J.H., Ryu, S.K. (2008) Comparison of sirolimus-eluting stent and paclitaxel-eluting stent for long-term cardiac adverse events in diabetic patients: the Korean Multicenter Angioplasty Team (KOMATE) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 72(5): 601-607.
55. Kim, J.Y., Ko, Y.G., Shim, C.Y., Park, S., Hwang, K.C., Choi, D., Jang, Y., Chung, N., Shim, W.H., Cho, S.Y. (2005) Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.* 96(10): 1384-1388.
56. Kreienbrock, L., Schach, S.: (2005) Epidemiologische Methoden. 4. Auflage. Stuttgart. Gustav Fischer Verlag. 1-256.
57. Kreutzig, T. (2006) Lipoproteine - Aufnahme und Utilisation der Lipoproteine. In: Kreutzig T. (Hrsg.). Kurzlehrbuch Biochemie. München. Urban & Fischer. 136-165.
58. Kreuzer, J., Tiefenbacher, C.: (2003a) Atherosklerose. Stuttgart. Thieme. 1-151.
59. Kreuzer, J., Tiefenbacher, C. (2003b) Risikofaktoren. In: Kreuzer J. Ch. T. (Hrsg.). Atherosklerose. Stuttgart. Thieme. 6-19.
60. Lamm, G., Auer, J., Weber, T., Berent, R., Lassnig, E., Eber, B. (2003) Kardiovaskuläres Risikoprofil und koronarangiografischer Befund bei jungen Patienten. *Acta Med Austriaca.* 30(3): 72-75.
61. Lederhuber, H.C.: (2005) Kardiologie. München. Urban & Fischer. 1-182.
62. Lee, W.L., Cheung, A.M., Cape, D., Zinman, B. (2000) Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 23(7): 962-968.

63. Lichtlen, P. (1990a) Art und Häufigkeit von Komplikationen. In: Lichtlen P. (Hrsg.). Koronarangiographie. Erlangen. Pestalozzi-Verlag. 17-31.
64. Lichtlen, P. (1990b) Perkutane transluminale koronare Angioplastie. In: Lichtlen P. (Hrsg.). Koronarangiographie. Erlangen. Pestalozzi-Verlag. 229-234.
65. Liebl, A., Neiss, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Wagner, T., Gortz, A. (2001) Costs of type 2 Diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. Dtsch Med Wochenschr. 126(1): 585-589.
66. Lumsden, A.B., Davies, M. (2008) Commentary on "current indications for carotid angioplasty and stenting". Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 20(3): 245-246.
67. Mehilli, J., Kastrati, A., Dirschinger, J., Dotzer, F., Pache, J., Hausleiter, J., Kramer, W., Schühlen, H., Schomig, A. (2002) Comparison of stenting with balloon angioplasty for lesions of small coronary vessels in patients with diabetes mellitus. Am J Med. 112(1): 13-18.
68. Müller, C., Mc Hodgson, J.B., Brutsche, M., Perruchoud, A.P., Marsch, S., Hunziker, P., Büttner, H.J. (2002) Impact of intracoronary ultrasound guidance on long-term outcome of percutaneous coronary interventions in diabetics--insights from the randomized SIPS trial. Swiss Med Wkly. 132(21-22): 279-284.
69. Murphy, J. (2007) The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol. 49(15): 1600-1606.
70. Natarajan, A., Zaman, A.G., Marshall, S.M. (2008) Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. Diab Vasc Dis Res. 5(2): 138-144.
71. Natarajan, R., Gerrity, R.G., Gu, J.L., Lanting, L., Thomas, L., Nadler, J.L. (2002) Role of 12-lipoxygenase and oxidant stress in hyperglycaemia-induced acceleration of atherosclerosis in a diabetic pig model. Diabetologia. 45(1): 125-133.
72. Nishio, K., Shigemitsu, M., Kodama, Y., Konno, N., Katagiri, T., Kobayashi, Y. (2009) Comparison of bare metal stent with pioglitazone versus sirolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention in patients with Type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Revasc Med. 10(1): 5-11.
73. Norhammar, A., Tenerz, A., Nilsson, G., Hamsten, A., Efendic, S., Ryden, L., Malmberg, K. (2002) Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet. 359(9324): 2140-2144.
74. Poyen, V., Silvestri, M., Labrunie, P., Valeix, B. (2003) Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery? J Cardiovasc Surg (Torino). 44(3): 307-312.
75. Reaven, G. (2003) Insulin resistance, hypertension, and coronary heart disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 5(4): 269-274.

76. Reaven, G.M. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12): 1595-1607.
77. Reinhard, W., Stark, K., Sedlacek, K., Fischer, M., Baessler, A., Neureuther, K., Weber, S., Kaess, B., Wiedmann, S., Mitsching, S., Lieb, W., Erdmann, J., Meisinger, C., Doering, A., Tolle, R., Jeron, A., Riegger, G., Hengstenberg, C. (2008) Association between PPAR α gene polymorphisms and myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 115(10): 301-308.
78. Rensing, B.J., Hermanns, W.R., Vos, J., Tjissen, J.G., Rutch, W., Danchin, N., Heyndrickx, G.R., Mast, G., Wjins, W., Serruys, P. (1993) Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. *Circulation*. 88(1): 975-985.
79. Riesen, W.F. (1990) Zur Methodik der Cholesterinbestimmung, konventionelle Verfahren oder "Trockenchemie"! *Therapeutische Umschau*. 47(1): 456-466.
80. Saely, C.H., Aczel, S., Marte, T., Langer, P., Hoefle, G., Drexel, H. (2005) The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(10): 5698-5703.
81. Schäfer, M., Schulz, M., Diers, K., Kahmen, U.: (2008) *Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2*. Eschborn. Govi-Verlag. 1-328.
82. Schmailzl, K.J.G. (1995) Funktionsstörungen des kardiovaskulären Systems. In: Schmailzl K. (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin*. New York, Mailand. McGraw-Hill. 1-1570.
83. Schnell, O., Schäfer, O., Kleybrink, S., Döring, W., Standl, E., Otter, W. (2004) Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry. *Diabetes Care*. 27(2): 455-460.
84. Schunkert, H., Kromer, E.P. (1999a) Myokardrevaskularisation. In: Schunkert H. Kromer E.P. (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung*. Berlin. Springer. 210-212.
85. Schunkert, H., Kromer, E.P.: (1999b) *Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung*. Berlin. Springer. 1-250.
86. Schunkert, H., Kromer, E.P. (1999c) Ruhe-Echokardiographie. In: Schunkert H. Kromer E.P. (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz*. Heidelberg. Springer. 39-40.
87. Schunkert, H., Weil, J.: (2005) *Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz*. Heidelberg. Springer. 1-334.

88. Serruys, P.W., Ormiston, J.A., Onuma, Y., Regar, E., Gonzalo, N., Garcia-Garcia, H.M., Nieman, K., Bruining, N., Dorange, C., Miquel-Hebert, K., Veldhof, S., Webster, M., Thuesen, L., Dudek, D. (2009) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 373(9667): 897-910.
89. Silber, S. (2004) Wann sind Drug-eluting Stents als wirksam zu bezeichnen? Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage. *Z Kardiol*. 93(9): 649-663.
90. Skrabal, F. (2004) Die Klassifizierung des Blutdrucks. *J. Hyperton*. 8(1): 14-18.
91. Sones, F.M., Jr. (1967) Cine coronary arteriography. *Anesth Analg*. 46(5): 499-508.
92. Stamler, J., Daviglius, M.L., Garside, D.B., Dyer, A.R., Greenland, P., Neaton, J.D. (2000) Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *Jama*. 284(3): 311-318.
93. Stein, B., Weintraub, W.S., Gebhart, S.S., Cohen-Bernstein, C.L., Grosswald, R., Liberman, H.A., Douglas, J.S., Morris, D.C., King, S.B. (1995) Influence of Diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 91(1): 979-989.
94. Stein, O., Thiery, J., Stein, Y. (2002) Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 160(1): 1-10.
95. Stritzke, J., Mayer, B., Lieb, W., Luchner, A., Döring, A., Hense, H.W., Schunkert, H. (2007) Haematocrit levels and left ventricular geometry: results of the MONICA Augsburg Echocardiographic Substudy. *J Hypertens*. 25(6): 1301-1309.
96. Sugiuchi, H., Uji, Y., Okabe, H., Irie, T., Uekama, K., Kayahara, N., Miyauchi, K. (1995) Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem*. 41(5): 717-723.
97. Suzuki, L.A., Poot, M., Gerrity, R.G., Bornfeldt, K.E. (2001) Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes*. 50(4): 851-860.
98. Tamis-Holland, J.E., Palazzo, A., Stebbins, A.L., Slater, J.N., Boland, J., Ellis, S.G., Hochman, J.S. (2004) Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J*. 147(1): 133-139.
99. Tarantini, G., Ramondo, A., Napodano, M., Bilato, C., Isabella, G., Razzolini, R., Iliceto, S. (2004) Myocardial perfusion grade and survival after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 93(9): 1081-1085.

100. Tharaux, P.L., Dussaule, J.C., Pauti, M.D., Vassitch, Y., Ardaillou, R., Chatziantoniou, C. (1997) Activation of renin synthesis is dependent on intact nitric oxide production. *Kidney Int.* 51(6): 1780-1787.
101. Thiery, J., Teupser, D. (1998) Genetische Faktoren der Atheroskleroseentstehung. *Z Kardiol.* 87(10): 777-788.
102. Tolg, R., Hartmann, F., Adlar, S., Kurz, T., Kurowski, V., Katus, H.A., Richardt, G. (2000) Risk factors for early reocclusion and luminal renarrowing in patients with acute coronary syndromes treated by direct PTCA with provisional stenting. *Z Kardiol.* 89(6): 485-494.
103. Tschoepe, D., Rauch, U., Schwippert, B. (1997) Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 29(12): 631-635.
104. Tschoepe, D., Roesen, P., Kaufmann, L., Schauseil, S., Kehrel, B., Ostermann, H., Gries, F.A. (1990) Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 20(2): 166-170.
105. Tschoepe, D., Roesen, P., Schwippert, B., Gries, F.A. (1993) Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.* 19(2): 122-128.
106. Tsunoda, T., Nakamura, M., Wada, M., Ito, N., Kitagawa, Y., Shiba, M., Yajima, S., Iijima, R., Nakajima, R., Yamamoto, M., Takagi, T., Yoshitama, T., Anzai, H., Nishida, T., Yamaguchi, T. (2004) Chronic stent recoil plays an important role in restenosis of the right coronary ostium. *Coron Artery Dis.* 15(1): 39-44.
107. Tunstall-Pedoe, H. (1985) Monitoring trends in cardiovascular disease and risk factors: the WHO "Monica" project. *WHO Chron.* 39(1): 3-5.
108. Van Belle, E., Bauters, C., Hubert, E., Bodart, J.C., Abolmaali, K., Meurice, T., Mcfadden, E.P., Lablanche, J.M., Bertrand, M.E. (1997) Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation.* 96(1): 1454-1460.
109. Violi, F., Micheletta, F., Iuliano, L. (2002) MRC/BHF Heart Protection Study. *Lancet.* 360(9347): 1782-1783.
110. Wacker, R., Von Scheidt, W. (2000) Dopplersonographie der Gefäße. In: Erdmann E. (Hrsg.). *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße.* Heidelberg. Springer. 123-133.
111. Warzee, F., Legrand, V., Scheen, A.J. (2004a) Angioplastie percutanee coronaire chez le patient diabetique Partie 1 : echecs relatifs lies a la restenose apres angioplastie simple. *Rev Med Liege.* 59(10): 584-590.
112. Warzee, F., Legrand, V., Scheen, A.J. (2004b) Angioplastie percutanee coronaire chez le patient diabetique. Partie 3: Nouvelles perspectives apportees par les stents enrobes. *Rev Med Liege.* 59(12): 711-716.

113. Wasserfall, C.H., Atkinson, M.A. (2006) Autoantibody markers for the diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 5(6): 424-428.
114. Watala, C. (2005) Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Curr Pharm Des.* 11(18): 2331-2365.
115. Watala, C., Boncler, M., Pietrucha, T., Trojanowski, Z. (1999) Possible mechanisms of the altered platelet volume distribution in type 2 diabetes: does increased platelet activation contribute to platelet size heterogeneity? *Platelets.* 10(1): 52-60.
116. Wenzlau, J.M., Moua, O., Sarkar, S.A., Yu, L., Rewers, M., Eisenbarth, G.S., Davidson, H.W., Hutton, J.C. (2008) SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1150(1): 256-259.
117. Wright, K.C., Wallace, S., Charnsangavej, C., Carrasco, C.H., Gianturco, C. (1985) Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. *Radiology.* 156(1): 69-72.
118. Zabena, C., Gonzalez-Sanchez, J.L., Martinez-Larrad, M.T., Torres-Garcia, A., Alvarez-Fernandez-Represa, J., Corbaton-Anchuelo, A., Perez-Barba, M., Serrano-Rios, M. (2009) The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 19(1): 87-95.
119. Zou, M., Yesilkaya, A., Ullrich, V. (1999) Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev.* 31(2): 343-349.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation der Blutdruckbereiche nach WHO	10
Tabelle 2	Risikofaktoren bei Diabetes	32
Tabelle 3	kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diabetes	33
Tabelle 4	kardiovaskuläre Risikofaktoren und Behandlungsgruppen der Diabetiker.....	34
Tabelle 5	Risikofaktoren und Behandlungsgruppen von Diabetikern	35
Tabelle 6	Familienanamnese bei Nicht-Diabetikern und Behandlungsgruppen der Diabetiker...	36
Tabelle 7	CCS-Score im Gesamtkollektiv	37
Tabelle 8	CCS-Score bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.....	37
Tabelle 9	CCS-Score bei Behandlungsgruppen.....	38
Tabelle 10	medikamentöse Behandlung	39
Tabelle 11	Stenting bei PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	40
Tabelle 12	Anzahl der Stents.....	40
Tabelle 13	zeitnahe Komplikationen nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	41
Tabelle 14	zeitnahe Komplikationen nach PTCA und Behandlungsgruppen.....	41
Tabelle 15	Latenzen der Spätkomplikationen in Tagen	42
Tabelle 16	Restenosen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.....	43
Tabelle 17	Restenosen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, abhängig vom Stenting.....	43
Tabelle 18	Restenosen und Behandlungsgruppen, abhängig vom Stenting	43
Tabelle 19	iAP bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting	44
Tabelle 20	iAP und Behandlungsgruppen der Diabetiker	44
Tabelle 21	apoplektischer Insult bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting...	45
Tabelle 22	apoplektischer Insult und Behandlungsgruppen der Diabetiker	45
Tabelle 23	Myokardinfarkt bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting	46
Tabelle 24	Myokardinfarkt und Behandlungsgruppen der Diabetiker	46
Tabelle 25	MACE bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, mit und ohne Stenting	47
Tabelle 26	MACE und Behandlungsgruppen der Diabetiker.....	47
Tabelle 27	Todesfälle nach PTCA bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.....	48
Tabelle 28	Todesfälle und Behandlungsgruppen der Diabetiker	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Stenose in der rechten Koronararterie.....	16
Abbildung 2	Zustand nach Ballondilatation.....	18
Abbildung 3	Stents für die Stentangioplastie	19
Abbildung 4	Q-Q-Diagramme der Messwerte von LDL-Cholesterin.....	29
Abbildung 5	Prozentuale Zusammensetzung des Patientenkollektivs	31
Abbildung 6	Überleben bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern	49
Abbildung 7	Überleben bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Abhängigkeit vom Stenting	50
Abbildung 8	Überleben bei Diabetikern in Abhängigkeit vom Stenting	51

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. E.P. Kromer für die Überlassung des Themas und die gewährte wohlwollende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. C. Hengstenberg danke ich besonders für die fachliche Beratung und die geduldige Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit nach dem Tod von Prof. Dr. E.P. Kromer.

Bei Frau Prof. Dr. G. Hornsteiner bedanke ich mich für die Hilfe bei den statistischen Analysen.

Meinen Eltern, meiner Frau und meinen Kindern danke ich für die geduldige und liebevolle Rücksichtnahme während meiner Arbeit an der Dissertation.

Lebenslauf

Name	Thomas Schaller	
Anschrift	Am Pfarrholz 15, 95176 Konradsreuth	
Geburtsdatum	25.12.1972	
Geburtsort	Hof/Saale	
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder	
Konfession	evangelisch	
Schulbildung	1979-1983 1983-1992	Grundschule Leupoldsgrün Jean-Paul-Gymnasium Hof
Wehrdienst	1992-1994	in Regensburg und Hof
Studium	1994-1999	an der Universität Regensburg im Fach Zahnheilkunde
Approbation	16.12.1999	
Beruf	2000-2002 seit 2002	Vorbereitungsassistent in Hof und Konradsreuth Selbständig in einer Gemeinschaftspraxis mit Dr. Gertlov Hartung in Konradsreuth